

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

LEBERAUSFALLSKOMA

Katamnestische und experimentelle Untersuchungen zu Verlauf und Behandlung des exogenen Coma hepaticum

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Margaret Neidhardt

aus Gunzenhausen

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

LEBERAUSFALLSKOMA

Katamnestische und experimentelle Untersuchungen zu Verlauf und Behandlung des exogenen Coma hepaticum



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Margaret Neidhardt
aus Gunzenhausen

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereiches Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.med.E.Rügheimer
Referent: Priv.Doiz.Dr.med.O.Bartels
Korreferent: Prof.Dr.med.L.Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.1979

Gewidmet meinen Eltern in Dankbarkeit

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. L. Demling, der es mir ermöglichte, vorliegende Arbeit an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen durchzuführen.

Herrn Priv.-Doz. Dr.med. O. Bartels danke ich für die Überlassung des Themas, die vorbildliche Betreuung bei den durchgeführten Untersuchungen und die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Frau Dr. rer. nat. Schellberger und Herrn Dipl.-Physiker Neuwirth sowie der gesamten Belegschaft der Intensivstation der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen sei für die stets gewährte Hilfe herzlich gedankt.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Definition
3. Eigene Untersuchungen
 - 3.1. Literaturstudium zur Entstehung des Coma hepaticum
 - 3.1.1. Ätiologie
 - 3.1.2. Pathogenese
 - 3.1.2.1. Ammoniak
 - 3.1.2.2. Aminosäuren
 - 3.1.2.3. Pyruvat, Laktat
 - 3.1.2.4. Fettsäuren
 - 3.1.2.5. Sauerstoff
 - 3.2. Katamnestische Untersuchungen
 - 3.2.1. Material und Methode
 - 3.2.2. Geschlecht und Altersverteilung
 - 3.2.3. Ätiologische Faktoren
 - 3.2.4. Überlebensdauer und Letalität
 - 3.2.5. Klinische Befunde und Laborwerte
 - 3.2.6. Diskussion
 - 3.3. Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung mit Kohle-Hämoperfusion
 - 3.3.1. Prinzip der Hämoperfusion und erste Erfahrungen bei exogenem Leberkoma
 - 3.3.2. Fragestellung
 - 3.3.3. Material und Versuchsanordnung
 - 3.3.3.1. In vitro-Untersuchungen
 - 3.3.3.2. In vivo-Untersuchungen
 - 3.3.3.3. Laboruntersuchungen
 - 3.3.4. Ergebnisse
 - 3.3.5. Diskussion
 4. Zusammenfassung
 5. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland leben etwa 1 - 1,5 Millionen Menschen mit chronischer Lebererkrankung, davon sind etwa 30.000 bis 250.000 Leberzirrhotiker (76). Spätkomplikation der Hepatitispandemie während des 2. Weltkrieges und immer wieder aufflackernde Hepatitis-Epidemien, steigender Alkoholkonsum, Überernährung und Zunahme der Gallenwegserkrankungen führten zu einer ständigen Zunahme chronischer Lebererkrankungen (72). Die chronische Leberinsuffizienz steht nach den Herz- und Kreislauferkrankungen und bösartigen Geschwülsten an der Spitze der Todesursachenstatistik (70). Nach Angaben des statistischen Bundesamtes verstarben 1971 von den etwa 60 Mill. Einwohnern der Bundesrepublik 15.250 an den Folgen einer Leberzirrhose (23). 1972 wurden von 679.430 Sterbefällen infolge natürlicher Todesursachen 15.565 Sterbefälle (2,3%) als unmittelbare Folge einer Leberzirrhose registriert (70). Auf 100.000 Einwohner der Bundesrepublik versterben durchschnittlich 25 pro Jahr an Lebererkrankungen. Häufigste Komplikation einer chronischen Leberinsuffizienz ist das Leberkoma (39). Trotz Einsatz verschiedener vielfach bewährter Therapieverfahren konnte die Letalität in den letzten 10 Jahren nicht wesentlich gesenkt werden. Untersuchungen an unausgewählten Zirrhose-Patienten ergaben, daß nach 5 Jahren nur noch 17% lebten (Ufer, 1966, Kommerell, 1973). Nur 60% der

Patienten mit Leberzirrhose überlebten die erste Koma-Episode, 5 Jahre nach dem ersten Koma lebten weniger als 10% (74). Um den Standort der Möglichkeiten zur Verbesserung der schlechten Prognose chronischer Leberinsuffizienz zu bestimmen, interessierten uns

- a) der gegenwärtige Wissensstand über die Entstehung des exogenen Leberkomas
- b) Verlauf und Prognose des exogenen Leberkomas im Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen während der letzten 5 Jahre (1971 bis 1975)
- c) und die Behandlungsmöglichkeiten des Leberausfallkomas durch Einsatz der Kohle-Hämoperfusion als neues Entgiftungsverfahren.

2. Definition des "exogenen Coma hepaticum"

Der Begriff "Leberkoma" umfaßt neuropsychiatrische Störungen bis hin zur tiefen Bewußtlosigkeit bei Lebererkrankungen. Koma im Terminalstadium einer Lebererkrankung bedeutet Zustand tiefster, durch äußere Reize nicht zu unterbrechender Bewußtlosigkeit (2). Für die Entstehung des sog. exogenen Leberkomas ist das Vorliegen eines Pfortaderhochdruckes als Ursache eines spontanen oder eines operativ angelegten portocavalen Kollateralkreislaufes Voraussetzung. Das exogene Leberkoma entwickelt sich -von Ausnahmen wie Pfortaderthrombose oder anderen seltenen prähepatischen Blockformen abgesehen- bei

Kranken mit Leberzirrhose (Mc Dermott, 52). Im Mittelpunkt der pathogenetischen Vorstellung steht die sog. portocavale Encephalopathie. Unter Umgehung der Leber werden koma-fördernde Substanzen (siehe unten) zum Gehirn geleitet. Hinzu kommt bei fortgeschrittener Zirrhose eine verminderte Organdurchblutung, die zusätzlich die Entgiftungskapazität der kranken Leber senkt (69). Die Entwicklung präfinaler zirkulatorischer Niereninsuffizienz führt zusätzlich zu einer Anhäufung toxischer Stoffwechselprodukte, welche die Ausbildung des Leberkomas fördern (81).

Es werden der sog. akute Typ und der chronische Typ des exogenen Coma hepaticum unterschieden (52, 54, 69). Der akute Typ kann plötzlich auftreten, ohne Vorboten, besonders bei stark ikterischen Zirrhose-Patienten mit Aszites. In der Regel ist anamnestisch eine auslösende Ursache nachweisbar, z.B. Alkoholexzeß, Ösophagus-varizenblutung, Aszitespunktion, ein Infekt oder ein chirurgischer Eingriff. Beim chronischen Typ entwickelt sich das Leberkoma allmählich und wird entsprechend der Ausprägung neurologisch-psychiatrischer Symptome in 3 Stadien eingeteilt (69):

Stadium I: Geringe Bewußtseinsstörung, Denkstörungen, Stimmungsschwankungen, gestörter Schlafrhythmus, Neigung zu Fehlhandlungen, geringer Tremor.

Stadium II: Ausgeprägte Bewußtseinsstörung, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, delirante Zustände, Flatter-tremor, Foetor hepaticus.

Das Stadium I und Stadium II werden auch als "Praecoma hepaticum" zusammengefaßt.

Stadium III: Komatöse Bewußtlosigkeit, erloschener Kornealreflex, zunehmende Atem- und Kreislaufinsuffizienz, im Elektroencephalogramm sog. Delta-Wellen und Null-Linien-Muster (48, 49).

Von dem exogenen Coma hepaticum, welches sich akut oder chronisch entwickeln und stets auch wieder zurück-bilden kann, ist die sog. chronische portocavale Encephalopathie abzutrennen. Hier liegen andauernde neuropsychiatrische Störungen vor mit leichter Ein-schränkung intellektueller Fähigkeiten bis hin zur Demenz. Neben Persönlichkeitsveränderungen werden zerebellare Symptome wie Ataxie und Gleichgewichts-störungen, akute Psychosen und Paraplegien (sog. portocavale Myelopathie) beobachtet (69).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Literaturstudium zur Entstehung des Coma hepaticum

3.1.1 Ätiologie

In der Regel liegt dem Leberausfallskoma als Grund-krankheit eine Leberzirrhose zugrund. Auslösende Faktoren für das Leberkoma sind zu hohe Eiweißzufuhr, Blutungen

in den Darm, Schockzustände und Infektionen, portocavale Shunt-Operation, Alkoholabusus, die Zufuhr von lebertoxischen Anästhetika und Medikamenten. Diuretika können durch Entwicklung einer hypokalämischen Alkalose ein hepatisches Koma auslösen (sog. Elektrolytkoma bei Leberzirrhose), welches auch durch Aszitespunktion mit entsprechendem Verlust von Elektrolyten hervorgerufen werden kann (81).

In der Mehrzahl aller Fälle finden sich als Ursache der Leberzirrhose 3 Vorkrankheiten: die Hepatitis, der Alkoholabusus und chronische Gallenwegserkrankungen wie die intrahepatische destruierende Cholangitis als Vorläufer der primären biliären Zirrhose (18, 63). Seltener Ursachen sind Speichererkrankungen (z.B. Hämochromatose) und erbliche Stoffwechselkrankheiten (z.B. Morbus Wilson).

3.1.2. Pathogenese

Unter Umgehung der Leber werden komafördernde Stoffe wie Ammoniak, Phenole, Aminosäuren, kurzkettige Fettsäuren, aromatische Oxysäuren, Metaboliten von Neurotransmittern und sog. falsche Neurotransmitter sowie nicht identifizierte toxische Substanzen mit mittlerem Molekulargewicht (500 bis 5000) zum Gehirn geleitet (45, 49, 61, 69, 82).

Die Anhäufung toxischer Stoffwechselprodukte im Blut und damit im Liquor und in der Hirnzelle führt zu den charakteristischen Störungen der Hirnfunktion und schließlich zum tiefen Coma hepaticum.

3.1.2.1. Ammoniak

Vermutlich spielt Ammoniak eine besondere, wenn auch nicht alleinige Vergiftungsrolle beim Leberausfallskoma. Müting konnte am Beispiel arteriovenöser Blutspiegel von 217 Zirrhose-Kranken zeigen, daß mit der Verschlechterung der Encephalopathie auch eine Erhöhung der arteriellen Blutammoniakspiegel einhergeht (56). Physiologisch hat die Ammoniakämie einen zweifachen Ursprung: Eine endogene Entstehung durch Desaminierung der Aminosäuren und des Glutamins besonders in der Niere, einen exogenen Ursprung durch Freisetzung des Ammoniaks aus den Eiweißstoffen der Nahrung unter Einwirkung bakterieller Darmenzyme, hauptsächlich im Dickdarm. Das auf diese Weise gebildete Ammoniak wird einmal über den nur in der Leberzelle ablaufenden Krebs-Harnstoff-Zyklus entgiftet, zum anderen über den Glutaminsäurezyklus, der besonders in den Muskelzellen und in den Hirnzellen lokalisiert ist (25, 37, 61). Infolge des portocavalen Kurzschlusses fällt die Entgiftung im Harnstoffzyklus aus, verstärkt

durch zusätzliche Leberzellnekrosen im Falle dystrophischer Schübe bei Leberzirrhose. Hypoglykämie und Hypoxie vermindern zusätzlich die zerebrale Ammoniakentgiftung. Alkalotische Zustände fördern den Übertritt von Ammoniak in den Liquor und damit in die Nervenzelle. Dort führt Ammoniak zu einer Stoffwechselblockierung mit Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte, welche die Ausbildung eines Hirnödems fördern (61, 77, 82). Zusätzlich kommt es hierdurch zu einer Verminderung der Hirndurchblutung und damit Verschlechterung der zerebralen Ammoniakentgiftung. Eine Leberresektion von 9/10 des Lebergewebes führt nicht zu einer signifikanten Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut peripherer Organe (37). Dagegen kommt es tierexperimentell nach operativer Unterbindung von Pfortader und unterer Hohlvene zwecks Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislauf zu einem starken Anstieg von Ammoniak im Blut, gleichzeitig entwickeln die Hunde über ein somnolentes und stuporöses Stadium nach vorausgegangenen Erregungszuständen ein tiefes Koma mit tödlichem Ausgang (20). Vielfache Untersuchungen bestätigten, daß ein portocavaler Shunt die Voraussetzung für eine pathologische Erhöhung des Blutammoniakspiegels mit zerebro-toxischem Effekt ist. Auch konnte gezeigt

werden, daß der Ammoniakanstieg im Blut eng mit dem Ausmaß einer portocavalen Hypertension korreliert ist (31). Bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension kann das Shuntvolumen für Portalblut bis zu 90% betragen (14, 37), wodurch die toxische Überhäufung des Gehirns mit Ammoniak möglich wird.

Die Anhäufung von Ammoniak wird noch dadurch gefördert, daß ammoniakabspaltende Bakterien im Dickdarm -wie z.B. *Escherichia coli* und *Proteus vulgaris* (61)- bei den nicht seltenen gastrointestinalen Blutungen von Leberzirrhotikern vermehrt aus den stickstoffhaltigen Abbauprodukten des Blutes Ammoniak produzieren. Hinzu kommt, daß beim Leberzirrhotiker eine pathologische Besiedlung auch des Dünndarmes erfolgt, wodurch maximale Resorptionsquoten für Ammoniak bis zu 75% im Colon und 25% im Dünndarm nachgewiesen wurden (25, 31, 44).

Aufgrund der bei Leberzirrhosen häufig zu beobachtenden Niereninsuffizienz kommt es zu einer vermehrten Diffusion von Blutharnstoff in den Darm, welcher ebenfalls eine gesteigerte bakteriell bedingte Ammoniakproduktion fördert (24, 36, 38).

Viele Möglichkeiten der zerebro-zellulären Stoffwechselblockierung durch Ammoniakintoxikation werden hypothetisch diskutiert (1, 8, 25, 29, 31, 45, 68, 81). Als wesentlich werden angesehen

zerebrale Störungen des Energiehaushaltes mit verminderter Verfügbarkeit energiereicher Phosphate und Veränderungen des Gleichgewichts inhibitorischer (z.B. Anhäufung von gamma-Aminobuttersäure im Gehirn) und exzitatorischer (z.B. Verminderung der Acetylcholin-Konzentration im Gehirn) Neurotransmitter (13, 21, 42). Es werden auch direkt toxische Veränderungen der Nervenzellmembran angenommen mit Änderung der Membranerregbarkeit (68, 81). Wahrscheinlich spielt auch eine ammoniakinduzierte Anhäufung von alpha-Ketoglutaramat infolge Blockierung der Umwandlung in alpha-Ketoglutarat eine wichtige Rolle für die Hirnstoffwechselstörung im Leberkoma (75). Gleichzeitig wird der Zitronensäurezyklus durch Verminderung der alpha-Ketoglutaratkonzentration beeinträchtigt.

Eine Vielzahl von tierexperimentellen Studien zeigen, daß eine reine Ammoniakvergiftung zu Konvulsionen und tiefem Koma führen kann (31). Wenn auch die Parallelität hoher Ammoniakspiegel mit der Tiefe des Leberkomas Ammoniak als Indikatorsubstanz für den Schweregrad eines Leberkomas nützlich erscheinen läßt (49, 56, 69), gilt jedoch Ammoniak nicht als einzige oder gar wesentliche toxische Substanz für die Hirnstoffwechselstörung.

So besteht auch eine gute Korrelation zwischen der Glutaminkonzentration im Liquor und dem Grad einer Enzephalopathie. Der Anstieg von Glutamin im Liquor scheint sogar ein besserer Parameter für den Schweregrad eines Leberkomas zu sein als der Ammoniakanstieg (81). Andererseits kann aber nicht durch Glutamin bzw. sein Stoffwechselprodukt alpha-Ketoglutaramat durch Applikation in die Hirnventrikel von Ratten ein Koma provoziert werden, so daß diese Substanzen im Gegensatz zum Ammoniak weniger eine Rolle in der Pathogenese des hepatischen Komas spielen als vielmehr ein Hinweis sind für den Schweregrad der Leberfunktionsstörung. Das gilt auch für den vermehrten Anstieg von Pyruvat, Laktat, Zitrat und alpha-Ketoglutarat im Blut von hepatektomierten Hunden (31,81).

3.1.2.2. Aminosäuren

Bei Leberkrankheiten mit Encephalopathie oder Koma finden sich Verschiebungen im Aminosäurenmuster von Plasma, Liquor, Gehirn und Urin (24, 33, 50, 67). Die Änderung der Aminosäurenkonzentration wird darauf zurückgeführt, daß Schlüsselenzyme des Aminosäurestoffwechsels infolge der Leberschädigung nicht mehr in ausreichender Zahl vorhanden sind. Während im Plasma und Liquor die Konzentrationen der unverzweigten aliphatischen Aminosäuren Methionin, Threonin und Lysin, der zyklischen Aminosäuren Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin sowie die nicht essentiellen Aminosäuren Asparaginsäure, Glutaminsäure und Glycin deutlich erhöht sind, werden die verzweigten Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin deutlich erniedrigt gefunden (26, 32, 34). Diese Beobachtung wird wiederum darauf zurückgeführt, daß diese Aminosäuren von peripherem Gewebe, etwa Muskel- und Nierengewebe, metabolisiert werden (22). Bisher gibt es nur Vermutungen über die pathogenetische Rolle der veränderten Plasmaaminosäurekonzentrationen bei der Entstehung des Coma hepaticum. Beobachtungen weisen darauf hin, daß im Koma eine vermehrte Aufnahme von Aminosäuren in das Gehirn möglich ist (34,51). Eine besondere Bedeutung scheint der Veränderung der Plasmaaminosäuremuster bezüglich der Störung im Hirnstoffwechsel zuzukommen (66). Die Überlebenszeit von Hunden mit experimentellem Leberschaden verkürzte sich, wenn dem Futter reichlich aromatische Aminosäuren zugegeben wurden, während eine Lebensverlängerung bei Zufuhr von Milch, welche nur wenig aromatische Aminosäuren enthält, beobachtet wurde (22).

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann durch Aminosäureinfusion ein Präcoma hepaticum bei gleichzeitigem Anstieg des Ammoniaks im Plasma bewirkt werden. Wahrscheinlich wird die zerebrale Symptomatik durch eine Ammoniakfreisetzung bei solchen Aminosäuren hervorgerufen, bei denen eine rasche metabolische Desaminierung stattfindet, etwa aus Asparagin, Glutamin, Glycin, Lysin und Threonin (65). Es wurde auch beobachtet, daß bei gleichzeitiger Erhöhung des Arginin-Anteils in den Aminosäureinfusionen der Anstieg des Ammoniaks im Plasma ausblieb (29).

Als wesentliche Ursache der zerebralen Eiweißstoffwechselstörung im Leberkoma wird die sog. Aminosäuren-Imbalance im Plasma angesehen (22). Es gilt als gesichert, daß mehrere Aminosäuren den gleichen Transportmechanismus in das Gehirn benutzen. Erhöhte Plasma- und Liquorspiegel bestimmter Aminosäuren können den aktiven Transport anderer Aminosäuren in das Gehirn blockieren und umgekehrt können chronisch erniedrigte Spiegel bestimmter Aminosäuren den aktiven Transport der Aminosäuren mit erhöhter Konzentration fördern (19). Es kommt also aufgrund des postulierten gleichen Carrier-Mechanismus verschiedener Aminosäuren zu einer prozentual unterschiedlichen Aufnahme in das Gehirn. Hierdurch wird der vermehrte Nachweis verschiedener Aminosäuren wie z.B. Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan erklärt (22).

Die Beobachtung, daß bei Leberinsuffizienz die Konzentrationen der Aminosäuren des Harnstoffzyklus sich im Plasma unterschiedlich verhalten, nämlich hohe Konzentration von Ornithin und

erniedrigter Plasmaargininspiegel, wird auf eine Störung des Harnstoffzyklus auf der Stufe von Citrullin zu Arginin erklärt (27, 75). Von praktischer Bedeutung ist der experimentell erbrachte Hinweis, daß es mit Hilfe spezieller Aminosäuregemische möglich ist, pathologisch veränderte Plasmaamino säuremuster zu normalisieren, wobei gleichzeitig vorhandene zerebrale Symptome sich zurückbildeten (22).

Von den mit dieser besonderen Aminosäurelösung behandelten Hunden mit portocavalem Shunt verstarb keiner mehr im Coma hepaticum im Gegensatz zu den Tieren, welche mit einer handelsüblichen Aminosäurelösung infundiert wurden. In der benutzten "Speziallösung" waren die Konzentrationen der verzweigten Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin und von Arginin wesentlich erhöht, dagegen die Konzentrationen von Phenylalanin, Tryptophan, Glycin, Methionin und Prolin stark erniedrigt worden. Die Besserung der portalen Encephalopathie bei den untersuchten Tieren wird u.a. darauf zurückgeführt, daß die Aminosäurelösung einen wesentlich geringeren Anteil an ammoniakfreisetzenden Aminosäuren und einen erhöhten Anteil an ammoniakentgiftenden Aminosäuren enthielt.

Eine besondere Bedeutung für die endogene Intoxikation der Hirnfunktionen kommt auch dem infolge Mangels an Enzymen und Energieträgern gestörten Stoffwechsel von Tyrosin, Methionin und Tryptophan zu (31,69). Im Leberkoma werden erhöhte Phenolkonzentrationen im Blut gefunden (28). Vorläufer der Phenole im Stoffwechsel sind die Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin. Infolge

einer Störung des normalen Abbaus dieser Aminosäuren bei Leberinsuffizienz kommt es zu einer Anhäufung deren Metaboliten, der Hydroxyphenylcarbonsäuren (24, 45, 55, 58). Es resultiert ein starker Konzentrationsanstieg besonders der p-Hydroxyphenyl-Brenztraubensäure, aber auch der p-Hydroxyphenylessig- und der p-Hydroxyphenylmilchsäure im Blut und Liquor. Es konnten im Gehirn eines Patienten, der über viele Jahre mit einem portocavalen Shunt lebte und im Leberkoma verstarb, hohe Konzentrationen der p-Hydroxyphenylsäuren nachgewiesen werden (45). Es gilt als sehr wahrscheinlich, wenn auch noch nicht als bewiesen, daß dem gestörten Tyrosinstoffwechsel eine hirntoxische Bedeutung zukommt. So führt die angeborene Phenylketonurie zur Oligophrenie.

Eine weitere Folge des gestörten Stoffwechsels von Phenylalanin und Tyrosin im Leberkoma ist die Bildung sog. "falscher adrenerger Neurotransmitter". Normalerweise werden die beiden zyklischen Aminosäuren im Nervensystem durch die Tyrosinhydroxylase in Dopa, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin umgewandelt. Kommt es infolge der Lebererkrankung zu einem Konzentrationsanstieg im Blut und damit im Nervensystem, reicht die nur in begrenzter Menge vorhandene Tyrosinhydroxylase nicht zum Tyrosinabbau aus und verursacht einen Substratstau (13, 55). Außerdem wird die Wirkung der Tyrosinhydroxylase durch erhöhte Konzentrationen an Phenylalanin -welches in Tyrosin umgewandelt wird- zusätzlich gehemmt (22). Aufgrund der reichlich vorhandenen und sehr aktiven

Dopa-Decarboxylase wird Tyrosin in Tyramin und weiter in biogene Amine mit nur noch schwacher Transmitter-Eigenschaft umgewandelt, z.B. in Octopamin, einem von vielen möglichen sog. beta-hydroxylierten Phenyläthylaminen. Häufen sich diese falschen Neurotransmitter im Zentralnervensystem an, können sie die physiologischen Überträgerstoffe Noradrenalin und Dopamin verdrängen und so zu einer extrapyramidalen Symptomatik führen (46). Die Erkenntnis dieser Zusammenhänge führte zur Einführung des L-Dopa in der Behandlung des Coma hepaticum mit dem Ziel der Beseitigung des Dopaminmangels im Gehirn (40).

Ob Serotonin eine pathogenetische Bedeutung im Leberkoma hat, ist bisher ungeklärt. Bei hepatektomierten Hunden wurden erhöhte Serotonin- und 5-Hydroxy-indolessigsäure-Spiegel im Gehirn gefunden (73). Vielleicht spielt hier der im Leberkoma nachweislich hohe Plasma- und Liquorspiegel an Tryptophan eine Rolle (35). Es konnte nachgewiesen werden, daß Serotonin im Gehirn vermehrt gefunden wird, wenn die Tryptophan-Plasmakonzentration sehr hoch und die Plasmakonzentration der verzweigten Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin und der zyklischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin erniedrigt sind (19, 79). Diese Beobachtung spricht übrigens auch für die schon erwähnte Theorie des gleichen Carrier-Mechanismus bestimmter Aminosäuren.

Bemerkenswert ist, daß Tryptophan aufgrund der erhöhten Plasmakonzentration vermehrt in den Darm diffundiert und dessen enterale Abbauprodukte Indol und Indoxyl ebenfalls hirntoxische Wirkung entfalten (59).

Lange bekannt ist die toxische Wirkung von Methioninzufuhr bei Leberinsuffizienz. Im Leberkoma sind die Konzentrationen von Methionin und seinen Derivaten Methylmercaptan und Dimethylsulfid in Blut und Liquor erhöht (22, 26). Eine hirntoxische Wirkung wird weniger dem Methionin als den Derivaten zugeschrieben (24, 26). Es konnte festgestellt werden, daß ein Zusammenhang mit der Komatiefe und dem Ausmaß des hepatischen Foetors besteht, wobei der typische Geruch hauptsächlich auf das Dimethylsulfid zurückgeführt wird (12).

Normalerweise treten die genannten Abbauprodukte des Methionins im Stoffwechsel nur in geringer Konzentration auf, da der Hauptabbauweg des Methionins in Richtung der Aminosäure Cystein abläuft, der aber im Leberkoma wahrscheinlich infolge ATP-Mangels gestört ist (26). Infolge des Substratstaus an Methionin wird jetzt der sonst unerhebliche Stoffwechselnebenweg benutzt mit vermehrtem Anfall der toxischen Mercaptane (24). Hinzu kommt, daß zusätzlich bei vermehrtem Anfall von Methionin im Darm die Darmbakterien Methylmercaptan bilden, was durch Antibiotikazufuhr verhindert werden kann (24, 25).

3.1.2.3. Pyruvat und Laktat

Im Leberkoma werden die Pyruvat- und Laktat-Konzentrationen erhöht vorgefunden. Dies wird auf eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber infolge CoA-Mangels zurückgeführt und als Zeichen gestörter Zellatmung gewertet (47). Abgesehen von den negativen Einflüssen einer Laktatazidose auf den Säure-Basen-Haushalt scheint diese auch einen Einfluß auf die Verschiebung der Plasmaamino-säuren-Zusammensetzung zu haben mit Förderung des Anstiegs von Methionin, Phenylalanin und Tyrosin (31).

3.1.2.4. Fettsäuren

Im Coma hepaticum werden die Blutspiegel von freien bzw. nicht veresterten Fettsäuren erhöht gefunden sowie die Konzentrationen der kurzkettigen C_4 - bis C_{10} -Fettsäuren (61). Die toxische Bedeutung der erhöhten Fettsäurespiegel ist unklar, es scheinen jedoch die Hirnfunktionen im Sinne einer Blockierung beeinflußt zu werden besonders im Zusammenhang mit der potenzierenden Wirkung anderer hirntoxischer Stoffe, etwa Tryptophan oder Mercaptan (68, 82).

3.1.2.5. Sauerstoff

Bei Patienten im Leberkoma ist in der Regel die arterielle Sauerstoffsättigung vermindert und es besteht häufig eine Anämie (69, 83). Die Hypoxie wird auf intrapulmonale Anastomosen und venöse porto-pulmonale Kurzschlüsse zurückgeführt sowie auf eine verminderte Ventilation (69). Auch soll im Leberkoma eine verminderte Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff vorliegen (83). Hinzu kommt bei älteren Patienten aufgrund arteriosklerotischer

Veränderungen eine Minderdurchblutung und damit verminderte Sauerstoffversorgung des Gehirns. Die Anämie bei Leberinsuffizienz kann auf Blutungen z.B. aus Ösophagusvarizen beruhen, außerdem ist die Erythrozytenüberlebenszeit vermindert (69). Zu dem Nachteil, den Sauerstoffmangel und Blutarmut bei jeder schweren Erkrankung mit sich bringen, kommt beim Leberversagen eine die Ammoniaktoxizität fördernde Wirkung hinzu (78). Unter Sauerstoffmangel steigt zwar nicht die zerebrale Ammoniakkonzentration, aber die oben beschriebene Störung des Hirnstoffwechsels durch Ammoniak wird durch den Sauerstoffmangel potenziert (78). Auch werden die im Leberkoma erhöhten Laktatkonzentrationen auf einen Sauerstoffmangel zurückgeführt, wodurch die hirntoxische Wirkung zusätzlich gefördert wird.

3.2. Katamnestische Untersuchungen

3.2.1. Material und Methode

Es wurden 363 Krankengeschichten der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen aus dem Zeitraum vom 1.1.1971 bis zum 31.12.1975 ausgewertet. Es handelte sich um die Krankengeschichten von Patienten mit der Diagnose "Leberzirrhose" und/oder "Leberkoma" und/oder "Präcoma hepaticum". Während des untersuchten Zeitraumes wurden insgesamt an der Medizinischen Klinik 378 Patienten wegen einer Leberzirrhose behandelt.

15 Krankengeschichten konnten nicht ausgewertet werden. Von den restlichen 363 Krankengeschichten entfielen 77 auf Patienten mit Leberausfallskoma (21,2%).

Während des Untersuchungszeitraumes wurden an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen insgesamt 26.688 Patienten stationär behandelt, die Häufigkeit der Behandlung wegen Leberzirrhose lag bei 1,8% des gesamten stationären Krankengutes, 0,4% der Patienten waren in Behandlung wegen eines exogenen Coma hepaticum.

Es wurden bei der Auswertung der Patientendaten bei normal verteilten Kollektiven der Mittelwert, die Standardabweichung, die untere und obere 95%-Vertrauensgrenze sowie bei nicht normal verteilten Kollektiven der Median, das 1. Dezil und 9. Dezil, die untere und obere 95%-Vertrauensgrenze berechnet.

Die Signifikanzberechnungen wurden unter Zuhilfenahme folgender Tests ermittelt:

F-Test, t-Test für homogene und heterogene Varianzen, Kolmogoroff-Smirnow-Test, U-Test von Mann und Whitney.

Zur Ermittlung von Signifikanzunterschieden wurden folgende Tests benutzt: F-Test, t-Test, Bartlett-Test, Kruskal-Wallis-Test und Kolmogoroff-Smirnow-Test.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit der freundlichen Unterstützung von Herrn Diplom-Physiker R. Neuwirth, Akademischer Direktor an der Medizinischen Klinik Erlangen.

3.2.2. Geschlecht und Altersverteilung

Von den 363 ausgewerteten Zirrhose-Patienten waren 278 Männer (76,6%) und 85 Frauen (23,4%), was einem Verhältnis von 3,27 : 1 entspricht.

Das Durchschnittsalter der Leberzirrhose-Patienten lag bei 53,7 Jahren (Medianwert), der jüngste Patient war 22 Jahre und der älteste Patient 82 Jahre alt (Abb. 1). Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Leberzirrhose und Coma hepaticum betrug 51,8 Jahre, der jüngste Patient war 15 Jahre und der älteste Patient 85 Jahre alt. Die Altersverteilung der Zirrhose-Patienten mit Koma zeigt einen Häufigkeitsgipfel der Erkrankung im 50. - 60. Lebensjahr (Abb. 2).

Bei Aufschlüsselung der Patienten in ätiologisch unterschiedliche Gruppen der Zirrhose zeigt sich, daß der Häufigkeitsgipfel der Erkrankungen an Alkoholzirrhose schon in der 4. Lebensdekade einsetzt.

3.2.3. Ätiologische Faktoren

Die verschiedenen möglichen ätiologischen Faktoren für die Entwicklung der Leberzirrhose bei den 363 Patienten wurden nach anamnestischen Angaben eingeteilt (Abb.3). Als häufigste Ursache fand sich ein Alkoholabusus in 41,3% (n = 150). Der Anteil der Frauen war hier mit 16 : 134 auffallend gering. An 2. Stelle der Häufigkeit stehen mit 24,2% (n = 88) die kryptogenetischen Zirrhosen der Patienten, bei denen sich anamnestisch keine auslösenden Faktoren eruieren ließen. Auch hier überwiegen die Männer gegenüber den Frauen mit 70 : 80. In 21,8% der Fälle war ursächlich eine chronische Hepatitis bekannt (n = 79), wobei prozentual ein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit zwischen Männern und Frauen besteht. Andere ätiologische Faktoren wie Fettleber, Gallenwegserkrankungen, Hämochromatose oder Stauungszirrhose waren vergleichsweise selten, jedoch bei Frauen häufiger zu beobachten.

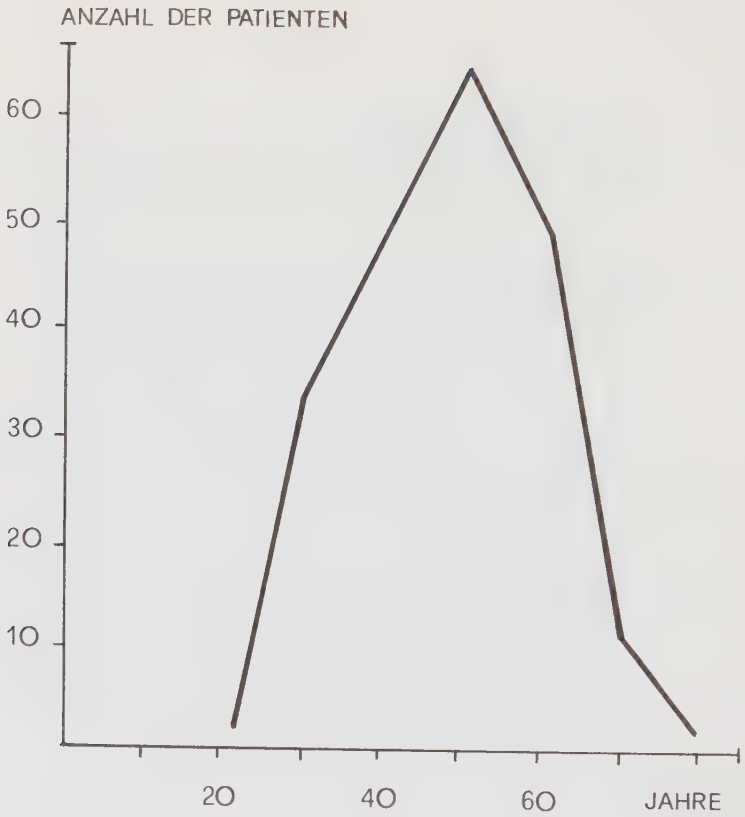


Abb. 1: Altersverteilung der Patienten
mit Leberzirrhose (n=363)

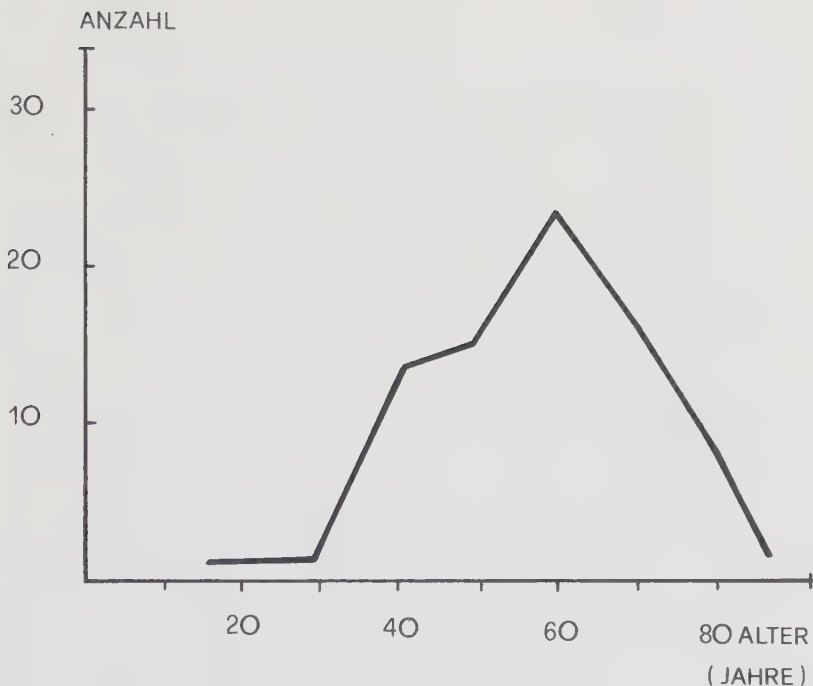


Abb. 2: Altersverteilung der Zirrhosepatienten zum Zeitpunkt des zuletzt registrierten Coma-Stadiums I-III (n=77).

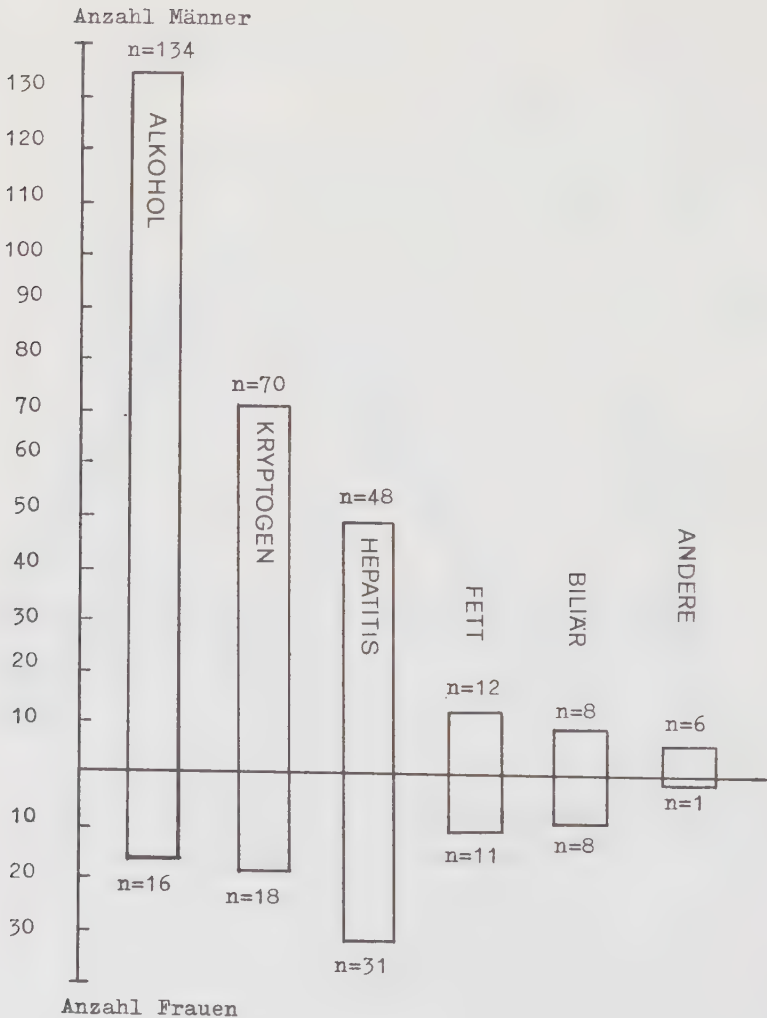


Abb. 3: Wahrscheinlich auslösende Faktoren der Leberzirrhose (n=363) aufgrund anamnestischer Angaben.

3.2.4. Überlebensdauer und Letalität

Zum Zeitpunkt des letzten stationären Krankenhausaufenthaltes war bei den überlebenden Patienten die Diagnose "Leberzirrhose" seit durchschnittlich 3,4 Jahren bekannt ($s = \pm 1,12$). Bei den Patienten, welche beim letzten Krankenhausaufenthalt verstarben ($n = 121$), war die Diagnose "Leberzirrhose" seit durchschnittlich 2,4 Jahren bekannt ($s = \pm 0,28$). Der Zeitpunkt der erstmaligen Diagnosestellung war bei den Patienten mit dem ersten Krankenhausaufenthalt wegen Zirrhoseerkrankung zusammengefallen (Abb. 4).

Insgesamt waren von den 363 katamnestisch untersuchten Patienten während des Untersuchungszeitraumes von 5 Jahren 121 Patienten verstorben (33,3%).

Abb. 5 zeigt den Anteil der Verstorbenen in Bezug auf die ätiologisch unterschiedlichen Zirrhoseformen.

Die Letalität der 363 Zirrhose-Patienten liegt in dem beobachteten Zeitraum zwischen 30 und 40%, durchschnittlich bei $32,8 \pm 5,6\%$. Die Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose infolge chronischer kardialer Stauung oder infolge Hämochromatose hatte eine vergleichsweise wesentlich höhere Letalität in dem beobachteten Zeitraum von 85,7 % (von 7 Patienten verstarben 6).

Tabelle 1 stellt die pathologisch-anatomisch gesicherten Todesursachen der 121 verstorbenen Patienten mit Leberzirrhose gegenüber. Todesursache bei knapp der Hälfte der verstorbenen Patienten war ein Coma hepaticum (49,3%). An 2. Stelle der Todesursachen liegen Blutungsschock und Herz-Kreislauf-Versagen mit einer Häufigkeit von 23,2%. Von den

Zeitpunkt der ersten Krankenhausbehandlung
(Diagnosestellung)

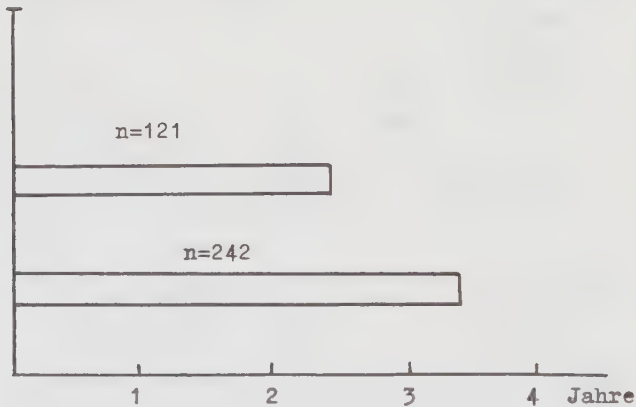


Abb.4: Anzahl der verstorbenen Patienten im Behandlungszeitraum: Seit dem Zeitpunkt der ersten Krankenhausbehandlung wegen Leberzirrhose (Diagnosestellung) waren nach durchschnittlich 2,4 Jahren 121 Patienten verstorben während noch 242 von insgesamt 363 nach durchschnittlich 3,4 Jahren lebten.

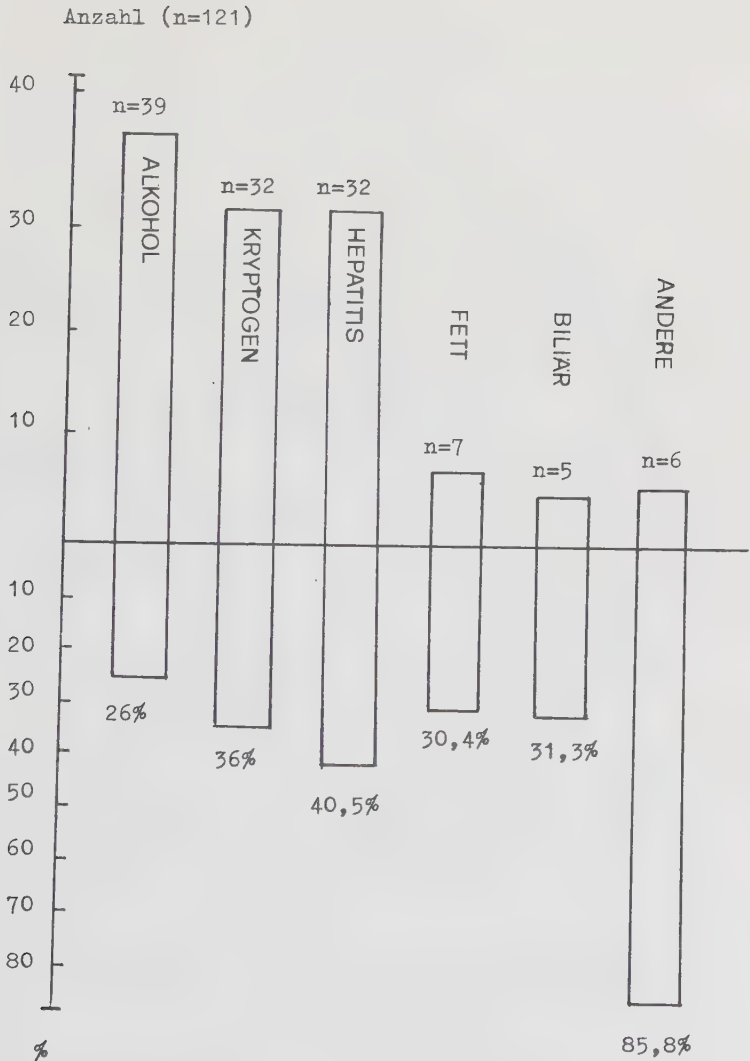


Abb. 5: Gegenüberstellung der verstorbenen Patienten (n=121) in Bezug auf die ätiologisch unterschiedlichen Faktoren absolut (obere Säulen) und prozentual (untere Säulen).

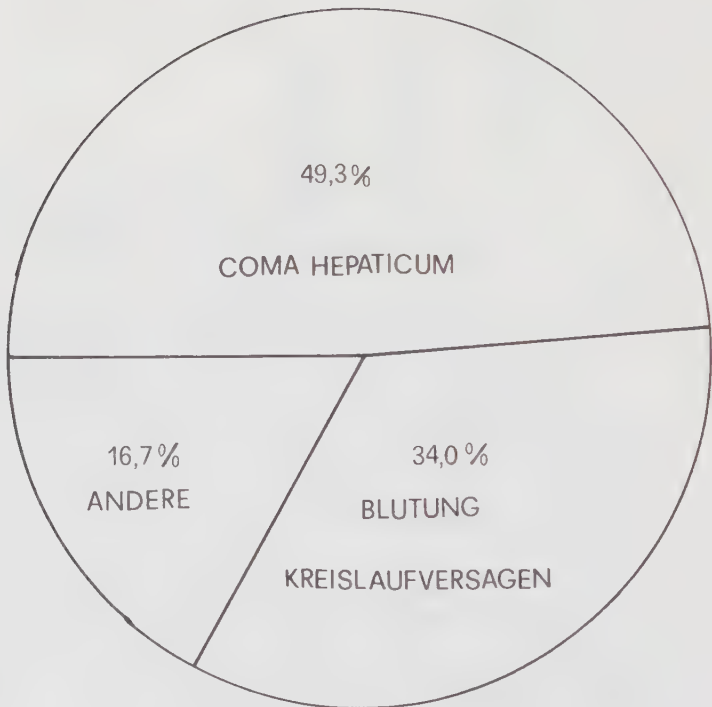


Abb.6: Todesursachen bei 121 Patienten mit
Leberzirrhose

Todesursache	Patientenzahl	v.H.
Coma hepaticum	59	49,3
hämorrhagischer Schock	28	23,2
Herzinsuffizienz	13	10,8
Tumorleiden	5	kleiner 5
Myokardinfarkt	4	
Lungeninsuffizienz	4	
Niereninsuffizienz	4	
Operationsfolge	3	
cerebrovaskulärer Insult	1	

Tab. 1: Todesursachen der verstorbenen Leberzirrhose-
patienten (n=121). Pathologisch-anatomische
Diagnose (Pathologisches Institut der
Universität Erlangen).

77 Patienten, die in dem untersuchten Zeitraum wegen eines Coma hepaticum behandelt wurden, verstarben im Koma 59 Patienten (76,6%), 18 Patienten (23,4%) überlebten den komatösen Zustand (Stadium II-III).

29 Patienten verstarben zum Zeitpunkt ihres 1. Komazustandes (49,2%), 15 weitere Patienten verstarben während der 2. Komaepisode (25,4%), 11 Patienten verstarben während der 3. Komaepisode (18,6%), 3 Patienten verstarben während der 4. Komaepisode und 1 Patient verstarb in der 5. Komaepisode (Tab. 2).

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit der Komazustände mit tödlichem Ausgang bei den ätiologisch unterschiedlichen Zirrhoseformen. Relativ am häufigsten verstarben demnach Patienten in Coma hepaticum auf dem Boden einer wahrscheinlich hepatitisbedingten Zirrhose. Relativ gering fiel der Anteil der Leberkoma-Patienten aus dem Formenkreis der kryptogenetischen Zirrhose aus.

Tabelle 4 zeigt die maximale Überlebenszeit von insgesamt 26 operierten Patienten mit Leberzirrhose, die im Coma hepaticum verstarben. Bei den übrigen 33 im Leberkoma verstorbenen Patienten war weder unmittelbar noch in der Vorgeschichte eine Operation vorausgegangen.

Aus den Unterlagen ließen sich nur ungenau Angaben über die möglichen auslösenden Faktoren der Koma-Episoden entnehmen. Allerdings konnte bei 12 der insgesamt 59 im Leberkoma verstorbenen Patienten (20,3%) pathologisch-anatomisch ein frischer entzündlichen dystrophischer Schub auf

Coma-Häufigkeit	Anzahl der verstorbenen Patienten	v.H.
1.Episode	29	49,2
2.Episode	15	25,4
3.Episode	11	18,6
4.Episode	3	5,1
5.Episode	1	1,7

Tab.2: Coma-Häufigkeit bei 59 verstorbenen Patienten.

Zirrhoseform	Anzahl	Gesamt- zahl	v.H.
Alkoholzirrhose	20	150	13,3
Hepatitiszirrhose	23	79	29,1
kryptogene Zirrhose	9	88	10,2
Fettzirrhose	3	23	13,0
biliäre Zirrhose	2	16	12,5
übrige	2	7	28,6

Tab.3: Häufigkeit der Komazustände mit tödlichem Ausgang bei den ätiologisch unterschiedlichen Zirrhoseformen. Die Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Zirrhoseform (Ruprik 2).

Operation	Patienten- zahl	maximale Überlebenszeit nach der Operation
Shunt-Operation	9	42 Monate
Varizenligatur	12	7 Tage
Magenteilresektion	2	2 Tage
Cholezystektomie	2	18 Tage
Aszitesoperation	1	68 Stunden

Tab.4: Maximale Überlebenszeit von insgesamt 26 operierten Patienten mit Leberzirrhose, die im Coma hepaticum verstarben. Bei 8 Patienten war die Operation auslösende Komaursache.

dem Boden der Leberzirrhose nachgewiesen werden. Bei 17 Patienten waren vorausgegangene Blutungen aus Ösophagus- bzw. Fundusvarizen oder aus Magen-Darm-Ulzera die vermutlich komaauslösende Ursache gewesen.

Das Durchschnittsalter der im Leberkoma verstorbenen Patienten lag bei $50,5 \pm 24,1$ Jahren, der jüngste Patient verstarb mit 17 Jahren im Coma hepaticum (M. Wilson), der älteste Patient mit 85 Jahren (kleinknotige Leberzirrhose).

Abb. 7 zeigt die Letalität der Patienten im Coma hepaticum pro Altersklasse. Die Patienten, welche im Untersuchungszeitraum das Coma hepaticum überlebten, waren durchschnittlich mit $49,5 \pm 18,2$ Jahren jünger als die im Koma verstorbenen Patienten.

Tabelle 5 zeigt abschließend die durch Sektion nachgewiesenen komplizierenden Todesursachen von 56 im Coma hepaticum verstorbenen Patienten. Am häufigsten waren auslösend bzw. komplizierend Blutungen aus Ösophagusvarizen ($n = 17$) und aus dem Magen-Darm-Kanal ($n = 5$) aufgetreten. Relativ häufig, nämlich in 23,2% ($n = 13$) war eine Herzinsuffizienz mit Lungenödem nachweisbar. Etwa gleich häufig waren als komplizierende und auslösende Faktoren bei im Koma verstorbenen Patienten Sepsis und unmittelbar vorausgegangener operativer Eingriff zu verzeichnen. Eine zusätzliche pulmonale Insuffizienz infolge Bronchopneumie war in 2 Fällen nachzuweisen.

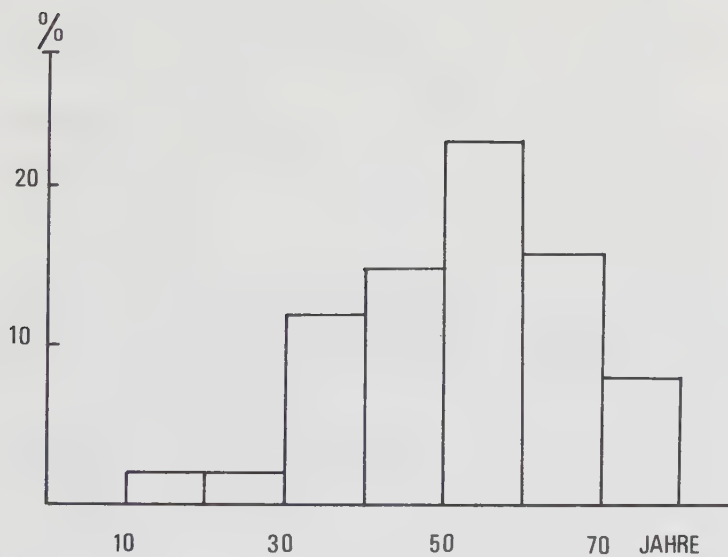


Abb.7: Letalität der Patienten im Coma hepaticum pro Altersklasse.

Komplikation	Anzahl	v.H.
Ösophagusvarizenblutung	17	30,4
Herzinsuffizienz	13	23,2
Operation	8	14,3
Sepsis	6	10,7
gastrointestinale Blutung	5	8,9
pulmonale Insuffizienz	2	3,6
andere	5	8,9

Tab.5: Komplizierende Todesursachen von 56 im
Coma hepaticum verstorbenen Patienten
(Sektion).

Tab. 6 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Komastadien und der dabei auftretenden Todesfälle während insgesamt 82 Koma-Episoden (n = 77).

3 Patienten verstarben im Komastadium I, 12 Patienten verstarben im Komastadium II und 34 Patienten verstarben im Stadium III. Es verliefen also 23% der Komastadien I, 46% der Stadien II und 79% der Stadien III tödlich.

Tab. 7 stellt die komplizierenden Todesursachen bei 49 im Leberkoma Stadium I - III (82 Episoden) verstorbenen Patienten gegenüber. Daraus geht hervor, daß im Koma Stadium III eine gastrointestinale Blutung als komplizierende Todesursache etwa doppelt so häufig vorkommt wie im Stadium I. Andere komplizierende Todesursachen kommen im Koma Stadium I praktisch nicht vor, dagegen nimmt mit dem Fortschreiten der Komatiefe die Häufigkeit an vital bedrohlicher Infektion und Herzversagen zu. In rund 19% der Komastadien III war eine vorausgegangene Operation komplizierende Todesursache.

Comastadium	Anzahl	überlebt	verstorben
I	13	10	3 (23%)
II	26	14	12 (46%)
III	43	9	34 (79%)

Tab.6: Häufigkeit der verschiedenen Komastadien und der Todesfälle während 82 Komaepisoden.

Coma- Stadium	Anzahl	komplizierende Todes- ursachen				Anzahl der Verstorbenen
		Blutung	Herz- insuff.	Sepsis	Op.	
I	13	2 15,4%	1 7,2%	- -	- -	3
II	26	7 26,9%	3 11,5%	2 7,6%	- -	12
III	43	13 30,2%	9 20,9%	4 9,3%	8 18,8%	34

Tab.7: Komplizierende Todesursachen bei 49 im Leber-coma Stadium I-III (82 Episoden) verstorbenen Patienten.

3.2.5. Klinische Befunde und Laborwerte

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit der Komplikationen bei 77 Patienten mit Leberzirrhose und hepatischem Koma. In rund 4/5 der Fälle (79%) waren Zeichen einer portalen Hypertension (Laparoskopie, Ultraschall) nachweisbar, in 72% Ösophagusvarizen, in 23% Fundusvarizen. In 60% (n = 46) kam es zu Varizenblutung. Bei 40 Patienten wurden zusätzlich endoskopisch Erosionen (20%) bzw. Ulzera (33%) im Magen und/oder Duodenum nachgewiesen. Die Hälfte der Koma-Patienten hatten Aszites (50,6%) und 1/3 Ikterus (33,7%).

Tabelle 9 zeigt die Häufigkeit der Komplikationen bei 201 Patienten mit ätiologisch unterschiedlichen Leberzirrhosen ohne Coma hepaticum. Ikterus lag mit Ausnahme der Patienten mit biliärer Zirrhose (70%) seltener vor mit einer Häufigkeit zwischen 8% und 27%. Auch Aszites wurde seltener beobachtet mit einer Häufigkeit zwischen 4% und 19%. Eine portale Hypertension war je nach Ursache der Leberzirrhose unterschiedlich nachweisbar, in 3/4 der Fälle bei Patienten mit Leberzirrhose infolge chronischer Hepatitis, selten bei Fettleberzirrhosen (7,6 %), bei Alkohol- und biliären Zirrhosen (45,6% bzw. 60%).

Erosionen und Ulzera waren etwas seltener bei den Leberzirrhosen ohne Coma hepaticum mit einer Häufigkeit zwischen 10% und 30% nachweisbar. Blutungen traten bei insgesamt nur 45 Patienten (23,4%) auf, in 27 Fällen aus Fundusvarizen und in 16 Fällen aus Magenerosionen. Die Blutungen wurden konservativ beherrscht, ohne daß diese Patienten in ein hepatisches Koma gerieten.

Komplikationen	Anzahl der Patienten	v.H.
portale Hypertension	61	79,2
Ösophagusvarizen	55	72
blutende Varizen	46	60
Aszites	39	50,6
Ikterus	26	33,7
Ulzera	25	33
Fundusvarizen	18	23,3
Erosionen	15	20

Tab. 8: Häufigkeit der Komplikationen bei
77 Patienten mit Leberzirrhose und
Coma hepaticum.

Komplikation	Zirrhose				
	Alkohol (n=103)	Hepatitis (n=44)	nicht klassi- fizier- bar (n=51)	Fett (n=13)	biliär (n=10)
Ikterus	10 (9,7)	12 (27,2)	5 (9,8)	1 (7,6)	7 (70,0)
Aszites	19 (18,4)	2 (4,5)	10 (19,6)	-	1 (10,0)
portale Hypertension, Ösophagus-, Fundusvarizen	47 (45,6)	33 (75,0)	33 (64,7)	1 (7,6)	6 (60,0)
Erosionen, Ulzera	30 (29,1)	10 (22,7)	9 (17,6)	4 (30,7)	1 (10,0)

Tab. 9: Häufigkeit der Komplikationen bei 201

Patienten mit ätiologisch unterschiedlichen
Leberzirrhosen ohne Coma hepaticum.

In Klammern sind die jeweiligen Prozentzahlen
angegeben.

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der Komplikationen bei 117 Zirrhosepatienten, die im hepatischen Koma oder im hämorrhagischen Schock oder infolge anderer Ursache verstarben. In mehr als 3/4 aller Todesfälle infolge Koma oder hämorrhagischen Schockes waren Zeichen der portalen Hypertension vorhanden, in 64 - 68% Aszites und in knapp der Hälfte gastrointestinale Erosionen bzw. Ulzera (45 - 48%). Ikterus wurde nur in 1/3 der Fälle beobachtet (in rund 36%).

Die Tabellen 11 a bis 11d zeigen verschiedene Blutparameter bei 131 Pateinten mit Alkoholzirrhose ohne (n = 103) und mit (n = 28) hepatischem Koma. Bei allen Patienten lag eine hypochrome Anämie und normale Thrombozytenzahl vor (Tab. 11a). Die Transaminasen-Erhöhenungen waren unerheblich (Tab 11b), im Mittel maximal die Serum-Glutamt-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) 61 U/l und die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) 17,5 U/l. Die Aktivitäten der Laktatdehydrogenase (LDH), der alkalischen Phosphatase (AP) und der gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT) waren ebenfalls gering erhöht: LDH im Mittel maximal 258 U/l, AP 28 K.A.U. und gamma-GT 274 U/l. Die Aktivitäten der Cholinesterase (CHE) waren erniedrigt, im Mittel maximal auf 808,9U/l.

Die Gesamteiweiß-Konzentrationen im Serum (Tab. 11c) lagen im Normbereich, die relativen Albumin-Konzentrationen waren mit durchschnittlich 40,2 % bis 49,1 % erniedrigt, die relativen gamma-Globulin-Konzentrationen waren dagegen mit durchschnittlich 25,7 % bis 35,5 % erhöht.

Die Prothrombinzeit (Quick-Wert) bewegte sich im Mittel zwischen 56% und 96%.

Komplikation	Anzahl der Verstorbenen		
	Koma (n=56)	Blutung (n=28)	andere Ursachen (n=33)
Ikterus	20 (35,7)	10 (35,7)	9 (27,2)
Aszites	38 (67,8)	18 (64,2)	12 (36,6)
portale Hypertension, Ösophagus-, Fundusvarizen	55 (98,2)	24 (85,7)	14 (42,4)
Erosionen, Ulzera	27 (48,2)	12 (42,8)	6 (18,1)

Tab. 10: Häufigkeit der Komplikationen bei 117 Zirrhosepatienten, die im hepatischen Coma oder im hämorrhagischen Schock oder infolge anderer Ursache verstarben. In Klammern sind die jeweiligen Prozentzahlen angegeben.

Blutbild	ohne Koma (n=103)	mit Koma (n=28)	Signifikanz
Erythrozyten Mill. pro mm ³	4.058 ± 1.076 3.842/4.273	3.355 ± 0.775 3.042/3.668	p<0.01
Hb (g/100ml)	12.85 ± 3.12 12.21/13.50	11.30 ± 2.67 10.12/12.48	0.05>p≥0.01
Thrombozyten pro mm ³	174000 96000/256000 162000/184000	172000 56000/222000 100000/182000	p≥0.05

Tab. 11a: Blutbild bei 131 Patienten mit Alkohol-
zirrrose ohne (n=103) und mit hepatischem
Koma (n=28). Angegeben sind der Mittelwert
und die Standardabweichung bzw. der Median
und das erste und neunte Dezil sowie jeweils
die untere und obere 95%-Vertrauensgrenze.

Ferment- aktivitäten	ohne Koma (n=103)	mit Koma (n=28)	Signifikanz
SGOT (U/l)	31.0 13.0/81.0 27.0/40.0	61.0 24.0/144.0 30.0/80.0	$p < 0.01$
SGPT (U/l)	13.0 6.0/40.0 12.0/17.0	17.5 8.0/62.0 13.0/37.0	$0.05 > p \geq 0.01$
LDH (U/l)	160.0 107.0/265.0 129.0/180.0	258.0 75.0/600.0 130.0/400.0	$0.05 > p \geq 0.01$
AP (K.A.U.)	28.0 12.0/90.0 20.0/36.0	23.5 13.0/104.0 18.0/38.0	$p \geq 0.05$
CHE (U/l)	1270.0 470.0/2225.0 936.0/1560.0	808.9 $\pm$ 369.1 619.1/998.7	$p < 0.01$
gamma-GT (U/l)	274.4 $\pm$ 270.9 118.0/430.8	-	-

Tab. 11b: Fermentaktivitäten bei 131 Patienten mit Alkoholzirrrose ohne (n=103) und mit hepatischem Koma (n=28). Statistische Angaben entsprechend Tab. 11a.

Proteine	ohne Koma (n=103)	mit Koma (n=28)	Signifikanz
TP (g/100ml)	7.39 ± 0.91 7.20/7.58	6.74 ± 0.95 6.33/7.15	p<0.01
Albumin (%)	49.07 ± 7.33 47.62/50.53	40.19 ± 6.86 37.36/43.02	p<0.01
gamma- Globulin (%)	25.74 ± 8.23 24.07/27.41	35.51 ± 8.44 31.77/39.26	p<0.01
Quick (%)	96.0 50.0/100.0 85.0/100.0	56.2 ± 24.8 46.4/66.0	p<0.01

Tab. 11c: Proteinkonzentrationen bei 131 Patienten mit Alkoholzirrrose ohne (n=103) und mit hepatischem Koma (n=28). Statistische Angaben entsprechend Tab. 11a.

Serum- konzentrationen	ohne Koma (n=103)	mit Koma (n=28)	Signifikanz
Bilirubin (mg/100ml)	1.6 0.9/5.8 1.3/2.3	7.55 ± 4.87 4.60/10.49	$p < 0.01$
Cholesterin (mg/100ml)	185.0 126.0/260.0 165.0/210.0	183.1 ± 68.2 145.3/220.8	$p \geq 0.05$
Harnstoff (mg/100ml)	13.0 7.0/24.0 12.0/14.0	39.39 ± 33.93 24.72/54.06	$p \geq 0.05$
Kreatinin (mg/100ml)	0.9 0.7/1.3 0.9/1.0	0.9 0.7/2.2 0.8/1.7	$p \geq 0.05$

Tab. 11d: Serumkonzentrationen von Bilirubin, Cholesterin, Harnstoff und Kreatinin bei 131 Patienten mit Alkoholzirrhose ohne (n=103) und mit hepatischem Koma (n=28). Statistische Angaben entsprechend Tab. 11a.

Die Bilirubin-Serumkonzentrationen (Tab.11d) lagen im Mittel zwischen 1,6 mg/100ml und 7,55 mg/100ml, Cholesterin zwischen 183,1 mg/100ml und 185 mg/100ml, Harnstoff-Stickstoff zwischen 13mg/100ml und 39,3 mg/100ml. Die Serum-Kreatinin-Konzentration lag im Mittel im Normbereich.

Signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen den Vergleichsparametern bei den Patienten mit Alkoholzirrhose ohne und mit Coma hepaticum bestanden in der Anzahl der Erythrozyten, in der Höhe der SGOT- und Cholinesterase-Aktivitäten, in der Serum-Eiweißzusammensetzung und in der Bilirubin-Serumkonzentration. Alle anderen Parameter zeigten einen Unterschied von $0,05 > p \geq 0,01$ oder $p \geq 0,05$.

Die Tabellen 12a bis 12d zeigen verschiedene Blutparameter bei 69 Patienten mit Leberzirrhosen auf dem Boden einer chronischen Hepatitis ohne ($n = 44$) und mit ($n = 25$) hepatischem Koma.

Bei den Patienten lag ebenfalls eine wenn auch mäßig ausgeprägte hypochrome Anämie und normale Thrombozytenzahl vor (Tab. 12a).

Die Aktivitäten der LDH, alkalischen Phosphatase und gamma-GT waren gering erhöht, LDH im Mittel maximal 234,7 U/l, alkalische Phosphatase 29,5 K.A.U. und gamma-GT 50,76 U/l.

Die Transaminasen-Erhöhungen waren ebenfalls unerheblich (Tab. 12b), im Mittel maximal SGOT 41 U/l und SGPT 20 U/l.

Die Aktivitäten der Cholinesterase waren erniedrigt, im Mittel maximal auf 914,3 U/l.

Blutbild	ohne Koma (n=44)	mit Koma (n=25)	Signifikanz
Erythrozyten Mill. pro mm ³	4.184 ± 0.879 3.917/4.452	3.841 ± 1.254 3.285/4.397	p ≥ 0.05
Hb (g/100ml)	13.42 ± 2.80 12.56/14.28	12.26 ± 3.98 10.50/14.03	p ≥ 0.05
Thrombozyten pro mm ³	162714 ± 61236 143631/181797	170000 110000/222000 132000/190000	p ≥ 0.05

Tab. 12a: Blutbild bei 69 Patienten mit Hepatitis-zirrhose ohne (n=44) und mit hepatischem Koma (n=25). Angegeben sind der Mittelwert und die Standardabweichung bzw. der Median und das erste und neunte Dezil sowie jeweils die untere und obere 95%-Vertrauensgrenze.

Ferment- aktivitäten	ohne Koma (n=44)	mit Koma (n=25)	Signifikanz
SGOT (U/l)	41.0 10.0/180.0 24.0/70.0	36.0 13.0/220.0 24.0/100.0	$p \geq 0.05$
SGPT (U/l)	20.0 7.0/110.0 12.0/36.0	12.0 5.0/58.0 8.0/45.0	$p \geq 0.05$
LDH (U/l)	182.5 144.0/279.0 155.0/242.0	234.7 $\pm$ 90.7 184.5/284.9	$p \geq 0.05$
AP (K.A.U.)	19.5 9.0/66.0 15.0/29.0	29.5 20.1/31.6 17.9/41.1	$p \geq 0.05$
CHE (U/l)	1461.0 $\pm$ 628.0 1195.8/1726.2	914.3 $\pm$ 621.8 569.9/1258.6	$0.05 > p \geq 0.01$
gamma-GT (U/l)	50.76 $\pm$ 34.59 21.84/79.68	-	-

Tab. 12b: Fermentaktivitäten bei 69 Patienten mit Hepatitiszirrhose ohne (n=44) und mit hepatischem Koma (n=25). Statistische Angaben entsprechend Tab. 12a.

Proteine	ohne Koma (n=44)	mit Koma (n=25)	Signifikanz
TP (g/100ml)	7.31 ± 1.13 6.94/7.67	6.73 ± 1.19 6.16/7.30	$p \geq 0.05$
Albumin (%)	52.3 31.7/61.0 48.2/54.3	38.62 ± 10.36 33.91/43.34	$p < 0.01$
gamma- Globulin (%)	25.8 18.1/53.5 22.6/29.5	29.26 ± 9.40 24.25/34.27	$p \geq 0.05$
Quick (%)	78.99 ± 19.02 72.90/85.07	53.0 33.0/97.0 40.0/70.0	$p < 0.01$

Tab. 12c: Proteinkonzentrationen bei 69 Patienten mit Hepatitiszirrhose ohne (n=44) und mit hepatischem Koma (n=25). Statistische Angaben entsprechend Tab. 12a.

Serum- konzentrationen	ohne Koma (n=44)	mit Koma (n=25)	Signifikanz
Bilirubin (mg/100ml)	1.5 0.7/5.0 1.2/1.8	3.5 1.5/18.6 2.3/10.6	$p < 0.01$
Cholesterin (mg/100ml)	194.0 125.0/253.0 162.0/209.0	227.2 $\pm$ 105.4 163.5/290.9	$p \geq 0.05$
Harnstoff (mg/100ml)	15.5 9.0/28.0 13.0/19.0	20.0 12.0/113.0 12.5/57.0	$p \geq 0.05$
Kreatinin (mg/100ml)	0.9 0.7/2.7 0.7/1.0	1.2 0.8/10.3 0.9/8.8	$p < 0.01$

Tab. 12d: Serumkonzentrationen von Bilirubin, Cholesterin, Harnstoff und Kreatinin bei 69 Patienten mit Hepatitiszirrhose ohne (n=44) und mit hepatischem Koma (n=25). Statistische Angaben entsprechend Tab. 12a.

Die Gesamteiweiß-Konzentrationen (Tab. 12c) lagen noch im Normbereich, die relativen Albumin-Konzentrationen waren mit durchschnittlich 38,62% bei den Patienten mit Coma hepaticum deutlich erniedrigt, die relativen gamma-Globulin-Konzentrationen waren mit durchschnittlich 25,8 bis 29,26% erhöht. Die Prothrombinzeit (Quickwert) betrug im Mittel zwischen 53% und 78,99%.

Die Bilirubin-Serumkonzentrationen (Tab. 12d) bewegten sich im Mittel zwischen 1,5 mg/100ml und 3,5 mg/100ml, die Cholesterin-Konzentration im Mittel zwischen 194 mg/100ml und 227,2 mg/100ml, Harnstoff-Stickstoff zwischen 15,5 und 20 mg/100ml und Kreatinin zwischen 0,9 mg/100ml und 1,2 mg/100ml.

Signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen den Patienten mit chronischer Hepatitiszirrhose ohne und mit Coma hepaticum bestanden in der unterschiedlichen Albumin-Konzentration, in einer deutlich verlängerten Prothrombinzeit, in der Bilirubin-Konzentration und in der Kreatinin-Serumkonzentration bei den Patienten mit Coma hepaticum.

Die Tabellen 13a bis 13d zeigen verschiedene Blutparameter bei 63 Patienten mit nicht klassifizierbarer Zirrhose ohne ($n = 51$) und mit ($n = 12$) hepatischem Koma.

Auch bei diesen Patienten lag eine mäßig ausgeprägte hypochrome Anämie und normale Thrombozytenzahl vor (Tab. 13a).

Die Transaminasen-Erhöhungen waren ebenfalls unerheblich (Tab. 13b), im Mittel maximal SGOT 30 U/l und SGPT 12 U/l. Die Aktivitäten der LDH bewegten sich

zwischen 170 bis 281,5 U/l, der alkalischen Phosphatase zwischen 21,72 und 23 K.A.U. und der Cholinesterase zwischen 808,4 U/l und 1317,8 U/l.

Die Gesamteiweiß-Konzentrationen (Tab. 13c) lagen ebenfalls im Normbereich, dagegen waren die relativen Albumin-Konzentrationen mit durchschnittlich 46,9 bis 47,05 % erniedrigt, dagegen die gamma-Globulin-Konzentrationen mit durchschnittlichen Werten zwischen 25 bis 31,91 % wiederum deutlich erhöht. Die Prothrombinzeit (Quickwert) bewegte sich im Mittel zwischen 66,2 % und 85%.

Die Bilirubin-Serumkonzentrationen (Tab. 13d) lagen zwischen 1,45 mg/100ml und 6,31 mg/100ml, Cholesterin im Serum zwischen 195,5 mg/100ml und 211,4 mg/100ml, Harnstoff-Stickstoff zwischen 16 mg/100ml und 18 mg/100ml. Die Serum-Kreatinin-Konzentration lag im Mittel im Normbereich.

Signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen den Patienten mit nicht klassifizierbarer Zirrhose ohne und mit Coma hepaticum bestanden in der Anzahl der Erythrozyten, in der Erniedrigung der Cholinesterase-Aktivitäten und in der Erhöhung der Serum-Bilirubin-Konzentration bei den Patienten mit Coma hepaticum. Alle anderen Parameter zeigten einen Unterschied von $0,05 > p \geq 0,01$ bzw. $p \geq 0,05$.

Blutbild	ohne Koma (n=51)	mit Koma (n=12)	Signifikanz
Erythrozyten Mill. pro mm ³	4.156 ± 0.756 3.926/4.386	3.423 ± 0.905 2.815/4.031	p<0.01
Hb (g/100ml)	13.43 ± 2.01 12.83/14.02	11.64 ± 2.88 9.81/13.47	0.05>p≥0.01
Thrombozyten pro mm ³	178000 62000/274000 124000/190000	176727 ± 80733 122491/230963	p≥0.05

Tab. 13a: Blutbild bei 63 Patienten mit nicht klassifizierbarer Zirrhose ohne (n=51) und mit hepatischem Koma (n=12). Angegeben sind der Mittelwert und die Standardabweichung bzw. der Median und das erste und neunte Dezil sowie jeweils die untere und obere 95%-Vertrauensgrenze.

Ferment- aktivitäten	ohne Koma (n=51)	mit Koma (n=12)	Signifikanz
SGOT (U/l)	30.0 11.0/76.0 21.0/39.0	28.0 15.0/127.0 15.0/127.0	$p \geq 0.05$
SGPT (U/l)	12.0 6.0/25.0 11.0/14.0	11.6 ± 4.0 8.5/14.6	$p \geq 0.05$
LDH (U/l)	170.0 99.0/220.0 115.0/220.0	281.5 140.0/800.0 140.0/800.0	$0.05 > p \geq 0.01$
AP (K.A.U.)	23.0 12.0/54.0 19.0/34.0	21.72 ± 11.91 12.56/30.88	$p \geq 0.05$
CHE (U/l)	1317.8 ± 690.4 1055.2/1580.4	808.4 ± 331.8 553.4/1063.5	$p < 0.01$
gamma-GT	-	-	-

Tab. 13b: Fermentaktivitäten bei 63 Patienten mit nicht klassifizierbarer Zirrhose ohne (n=51) und mit hepatischem Koma (n=12). Statistische Angaben entsprechend Tab. 13a.

Proteine	ohne Koma (n=51)	mit Koma (n=12)	Signifikanz
TP (g/100ml)	7.31 ± 1.00 6.99/7.63	6.91 ± 1.02 6.18/7.64	p≥0.05
Albumin (%)	46.90 ± 8.16 44.53/49.26	47.05 ± 4.61 43.96/50.15	p≥0.05
gamma- Globulin (%)	25.0 17.4/46.5 22.5/27.9	31.91 ± 8.55 25.79/38.03	p≥0.05
Quick (%)	85.0 50.0/100.0 70.0/97.0	66.2 ± 18.1 53.2/79.2	p≥0.05

Tab. 13c: Proteinkonzentrationen bei 63 Patienten mit nicht klassifizierbarer Zirrhose ohne (n=51) und mit hepatischem Koma (n=12). Statistische Angaben entsprechend Tab. 13a.

Serum- konzentrationen	ohne Koma (n=51)	mit Koma (n=12)	Signifikanz
Bilirubin (mg/100ml)	1.45 0.80/2.90 1.20/2.20	6.313 ± 5.284 2.533/10.093	p<0.01
Cholesterin (mg/100ml)	195.5 130.0/315.0 162.0/215.0	211.4 ± 91.8 126.5/296.3	p≥0.05
Harnstoff (mg/100ml)	18.0 10.0/30.0 14.0/20.0	16.0 12.0/44.0 12.0/41.0	p≥0.05
Kreatinin (mg/100ml)	1.05 0.80/1.50 0.90/1.20	1.00 ± 0.26 0.73/1.27	p≥0.05

Tab. 13d: Serumkonzentrationen von Bilirubin, Cholesterin, Harnstoff und Kreatinin bei 63 Patienten mit nicht klassifizierbarer Zirrhose ohne (n=51) und mit hepatischem Koma (n=12). Statistische Angaben entsprechend Tab. 13a.

3.2.6. Diskussion

Von den 363 Patienten mit Leberzirrhose, die an der Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen in der Zeit von 1971 bis 1975 behandelt wurden, erlitten 21,2% eine bis mehrere Episoden eines Leberausfallskomas.

Dieses Ergebnis stimmt mit Angaben anderer Autoren überein. Prytz und Sloth fanden in Dänemark eine Häufigkeit des Coma hepaticum bei Leberzirrhose von 30,9% (63), Powell und Klatskin in den USA fanden eine Häufigkeit von 17,7% (62).

Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit Leberzirrhose im Erlanger Krankengut wies ein Verhältnis Männer : Frauen von 3,3 : 1 auf und entspricht damit den Angaben von Ufer und Mitarbeitern in Marburg, die ein Verhältnis von 2,6 : 1 errechneten (74). In Würzburg betrug die Zirrhosehäufigkeit unter Männern und Frauen 3 : 1, in Gießen 1,9 : 1 (18), in einer amerikanischen Studie betrug das Verhältnis 1,3 : 1 (81).

Unsere Untersuchungen bestätigen, daß davon ausgegangen werden kann, daß etwa doppelt so viel Männer wie Frauen an Leberzirrhose erkranken, was u.a. auf einen höheren Alkoholkonsum bei Männern zurückgeführt werden kann (18, 62). Ufer und Mitarbeiter fanden in ihrem Krankengut unter den alkoholisch bedingten Leberzirrhosen ein Verhältnis von Männern : Frauen von 4,9 : 1 (84).

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Leberzirrhose lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 53,7 Jahren. Dieses Ergebnis stimmt mit Angaben von Powell und Klatskin überein, die ein Durchschnittsalter ihrer Leberzirrhotiker von 50,8 Jahren ermittelten (62). Im Krankengut der Universitäts-

kliniken von Würzburg und Gießen lag der Gipfel des Erkrankungsalters zwischen dem 54. und 60. Lebensjahr (18). Andere Autoren fanden ein Durchschnittsalter der Zirrhose-Patienten von 62 Jahren (63). Bemerkenswert ist, daß die Leberzirrhotiker zum Zeitpunkt der 1. Koma-Episode durchschnittlich jünger waren als diejenigen ohne Encephalopathie, nämlich 51,8 Jahre! Diese Beobachtung kann ein Hinweis dafür sein, daß die Erkrankung ohne encephalopathische Komplikationen günstiger verläuft und entsprechend später erkannt wird. In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnten wir beobachten, daß die Alkoholzirrhose etwa 10 Jahre früher als die Zirrhosen anderer Ätiologie diagnostiziert wird (18, 62). Die Tatsache, daß bei Frauen die Leberzirrhose später als bei Männern erkannt wird, kann mit der unterschiedlichen Ätiologie der Leberzirrhose erklärt werden. Bei Frauen überwiegen die hepatitischen Zirrhosen, bei Männern dagegen die Alkoholzirrhosen (Abb. 3). Es wurden ähnliche Untersuchungsergebnisse am Krankengut der Würzburger Medizinischen Universitäts-Klinik mitgeteilt (18).

Als häufigste ätiologische Faktoren der Leberzirrhose werden in der Literatur angegeben der Alkohol, die Virushepatitis, kryptogene und biliäre Entstehung. In unserem Krankengut war bei Männern der Alkohol in rund 50% der Fälle Ursache der Zirrhose. Bei Frauen überwog die Hepatitis-Zirrhose mit 36,5% gegenüber 17,3% bei Männern und die biliäre Zirrhose mit 9,3% gegenüber 2,9% bei Männern. Die alkoholbedingte und kryptogene Leberzirrhose trat bei Frauen etwa gleich häufig mit insgesamt 39,5% auf, jedoch wesentlich seltener als bei Männern,

bei denen die Alkohol- und kryptogene Ätiologie in 73,6 % der Fälle nachweisbar waren.

Insgesamt wurde die kryptogene Leberzirrhose in unserem Krankengut in 24,2 % der Fälle beobachtet, welche Zahl mit Angaben der Würzburger Klinik (27%) übereinstimmt (18). Es ist zu berücksichtigen, daß unter den kryptogenen Leberzirrhosen alle diejenigen Patienten zusammengefaßt werden, deren Anamnese "leer" war bezüglich in Frage kommender ätiologischer Faktoren. Hierunter verbergen sich zweifellos Patienten mit unzuverlässigen Angaben hinsichtlich des Alkoholkonsums und Patienten mit anikterischer Hepatitis. Es ist interessant, daß im Gegensatz zur Häufigkeit der Alkoholzirrhose in Würzburg (50,4%) und in Erlangen (48,6%) an der Gießener Medizinischen Universitäts-Klinik häufiger biliäre Zirrhosen und weniger Alkoholzirrhosen (nur 18%) beobachtet wurden. Dieser Unterschied in der vermuteten Ätiologie der Leberzirrhose könnte mit unterschiedlichen Trinkgewohnheiten der Bevölkerung in Franken und Hessen zusammenhängen.

Bei insgesamt 3.525 Patienten mit Leberzirrhose in der Bundesrepublik Deutschland wurden in einer Übersichtsstudie durchschnittlich 30% als hepatitische, 29 % als alkoholische und 30% als kryptogene Leberzirrhose ermittelt (Übersicht in 18).

In unserem Krankengut zeigt sich, daß der Krankheitsverlauf zwischen Diagnosestellung und letztem Krankenhausaufenthalt bei den verstorbenen Patienten durchschnittlich um 1 Jahr kürzer war als bei den zum Zeitpunkt des Studienabschlusses noch lebenden

Patienten (Abb. 4). Insgesamt verstarben während 5 Jahren seit Diagnosestellung 33,3% der Patienten, es lebten also nach 5 Jahren rund noch 67% unserer Leberzirrhotiker. In einer retrospektiven Studie mit etwa gleicher Patientenzahl (n = 317) lag die Überlebenschance 3 Jahre nach Diagnosestellung bei nur 18%, nach 5 Jahren nur noch bei 10% (18). Dieser Unterschied ist sicher darauf zurückzuführen, daß in unserem Krankengut im Gegensatz zum Krankengut der Gießener Kliniken die alkoholischen und kryptogenen Leberzirrhosen überwogen, welche eine andere Prognose als die hepatitische oder biliäre Zirrhose aufweisen. In einer Studie, in der ausschließlich 278 Patienten mit alkoholisch bedingter Leberzirrhose analysiert werden, wurde eine durchschnittliche Überlebensrate 5 Jahre nach Diagnosestellung von 52% ermittelt, welche derjenigen in unserem Krankengut nahekommt (62). Im Erlanger Krankengut wurde in fast 50% Alkohol als Ursache der Leberzirrhose eruiert:

Die relativ höchste Letalität wiesen in unserem Krankengut diejenigen Patienten mit Leberzirrhose auf, welche durch eine chronische kardiale Stauung (Cirrhose cardiaque) bedingt war oder im Rahmen einer Hämochromatose beobachtet wurde.

Von 7 verstarben 6 Patienten. Die Ursache für den schlechten Ausgang der Erkrankung bei diesen Patienten dürfte daran liegen, daß diese Patienten in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium von anderen Krankenhäusern als "ultima ratio" in praktisch auswegloser Situation in die Universitätsklinik verlegt wurden.

Überraschend ist die Beobachtung, daß die Prognose der Hepatitiszirrhose in unserem Krankengut schlechter ist (Letalität 40,5%) als die Prognose der Alkoholzirrhose (Letalität 26%). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu Literaturangaben, in denen die Überlebenswahrscheinlichkeit 3 bis 5 Jahre nach Diagnosestellung für die Hepatitiszirrhose günstiger angesetzt wird als für die Alkoholzirrhose mit einem Verhältnis von etwa 60% zu 40%. Das heißt, anhand der Literaturangaben und anhand der eigenen Erfahrung ist bei der Hepatitiszirrhose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 60% zu rechnen, dagegen weichen die Angaben bei der Alkoholzirrhose deutlich voneinander ab. Bei letzterer ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 40 - 70% zu rechnen. Wahrscheinlich spielen hier unterschiedliche Gewohnheiten des Alkoholkonsums und der Ernährung eine Rolle (62, 69, 81). Zweifellos ist es auch von Bedeutung, in welchem Ausmaß die Patienten mit alkoholisch bedingter Leberzirrhose ihre Trinkgewohnheiten ändern bzw. ganz aufgeben. Es konnte retrospektiv nachgewiesen werden, daß die Überlebensrate bei Patienten mit alkoholisch bedingter Leberzirrhose 5 Jahre nach Diagnosestellung 63% betrug, wenn die Patienten das Trinken völlig aufgaben, dagegen nur 40,5% bei den Patienten, welche ihre Trinkgewohnheiten weiter fortsetzten oder nur teilweise einschränkten (62).

Aus insgesamt 20 zusammengestellten Literaturangaben zur Prognose der Leberzirrhose ist zu ersehen, daß sowohl die Ergebnisse als auch die Angaben zur Ätiologie der untersuchten Zirrhosen voneinander

abweichen, sich jedoch nicht statistisch signifikant unterscheiden (Übersicht in Wannagat (76) Seite 284 ff).

Von größerer Bedeutung als die Ätiologie der Leberzirrhose scheint für deren Prognose das Vorliegen einer portalen Hypertension und das Ausmaß der Leberzellinsuffizienz zu sein (14, 57, 61, 68, 74, 76, 81).

In unserem Krankengut waren die häufigsten Todesursachen der verstorbenen Leberzirrhose-Patienten das Coma hepaticum (49,3%) und der hämorrhagische Schock (23,2%) bei Vorliegen einer portalen Hypertension. Bei 11% unserer Patienten mit Leberzirrhose war eine Herzinsuffizienz Todesursache, in weniger als 5% wurden andere Todesursachen pathologisch-anatomisch diagnostiziert (Tab. 1 und Abb. 6). Diese Beobachtungen stimmen mit den Angaben anderer Autoren überein (18, 63, 69, 74).

Das Ergebnis, daß 3/4 aller Leberzirrhotiker verstarben, die ein Koma entwickelten, weist auf die schlechte Prognose der portalen Encephalopathie hin. In unserem Krankengut verstarben 49,2% der Patienten im Verlaufe des 1. Komats, 25,4% verstarben während der 2. Koma-Episode, nur 7% erlebten eine 3. Koma-Episode.

Ufer und Mitarbeiter fanden eine noch schlechtere Prognose ihrer Patienten mit Leberausfallskoma (74). Von den Kranken, die eine Koma-Episode erlebten, starben 79%, von den, die 2 Episoden erlebten, starben 71% und von denen mit 3 Episoden starben 94% im Leberkoma.

Die besseren Überlebensraten in Erlangen sind sicherlich damit zu erklären, daß die Analyse der Patienten von Ufer und Mitarbeitern sich auf einen Beobachtungszeitraum 7 bis 25 Jahre früher bezieht (1945 bis 1963) als in unserem Krankengut (1971 bis 1975). Die Einführung der Darmsterilisation, der Laktosezufuhr, der parenteralen Ernährung und der Intensivmedizin während der letzten 15 Jahre hat die Letalität des Leberausfallskoma etwa um das 2- bis 3-fache senken können (36, 39, 44, 48, 54, 63, 71, 74). Die Überlebensrate der Patienten von Prytz und Mitarbeitern (1966 bis 1970) stimmt mit der unserer Patienten überein (63).

Die Analyse der im Koma verstorbenen Leberzirrhotiker zeigt, daß das Durchschnittsalter bei 51 Jahren liegt (Abb. 7). Im Marburger Krankengut betrug das Durchschnittsalter 57 Jahre, im Kopenhagener Krankengut 62 Jahre. Das tödlich verlaufende Coma hepaticum ist demnach eine Komplikation besonders des 6. Lebensjahrzehntes. Bemerkenswert ist, daß Patienten mit Leberzirrhose, die das Koma überlebten, ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter haben als die Kranken, die im Koma verstarben (74). Als Ursache dafür wird der bessere Zustand des Herz-Kreislauf-Systems und die größere Widerstandskraft jüngerer Menschen gegenüber jeden Krankheitseinflüssen angesehen. Hinzu kommt, daß bei den jüngeren Kranken die Leberzirrhose im allgemeinen weniger lange besteht. Im Krankengut von Ufer war die Zirrhose vor dem letzten Koma bei den noch lebenden Patienten im Mittel signifikant weniger lange bekannt (2,3 Jahre) als bei den verstorbenen Patienten (3,5 Jahre).

Die Patienten mit Hepatitis-Zirrhose starben häufiger im Coma hepaticum (29%) als die Patienten mit alkohol- oder biliärbedingter Zirrhose (13,3 % bzw. 12,5%).

Diese Relation dürfte in Wirklichkeit noch höher zugunsten der Hepatitis-Zirrhose liegen in Anbetracht der Dunkelziffer an anikterischen Hepatitiden in der Gruppe der sog. kryptogenen Zirrhosen. Es ist davon auszugehen, daß ein Patient mit hepatitischer Zirrhose doppelt so häufig von einem tödlichen Koma bedroht ist als ein Patient mit Zirrhose anderer Ätiologie. Eine der Hepatitis-Zirrhose mit Koma vergleichbare ernste Prognose scheinen lediglich die Komaformen bei Speicherzirrhen und kardial-bedingten Leberzirrhosen zu haben (Tab. 3).

Wie zu erwarten, war die Letalität des Leberkomas im fortgeschrittenen Stadium III am größten (Tab. 6). Im Stadium III verstarben die Patienten dreimal häufiger als die Patienten im Stadium I, etwa zweimal häufiger als im Stadium II. Im Marburger Krankengut etwa gleicher Zusammensetzung waren 68% der verstorbenen Kranken im Koma Grad III, 15% im Koma Grad II und nur 17% im Präcoma bzw. Koma Grad I (74).

Die eigenen Untersuchungsergebnisse und Literaturangaben weisen darauf hin, daß die Prognose des Leberkomas mit jeder weiteren Koma-Episode und mit der Tiefe des Komas (Stadium I - III) schlechter wird. Tritt bei einem Kranken mit Zirrhose eine hepatische

Encephalopathie auf, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50%, daß er im Leberkoma verstirbt. Fällt er in ein Leberkoma Stadium III, besteht nur noch eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 25%, daß er diese schwere Komplikation seiner chronischen Lebererkrankung unmittelbar überlebt.

Bei unseren 77 Patienten mit Leberkoma wurde in 20,8% der Fälle ein auslösender Faktor der Koma-Episode nicht gefunden. Im Krankengut von Ufer wurde in 53,6% und im Krankengut von Prytz in 30% keine auslösende Ursache gefunden (63, 74).

Bei den übrigen Patienten mit Leberkoma wurde in etwa 60% das Koma durch eine Blutung ausgelöst (Tab. 8). Im Krankengut von Prytz wird eine Blutung als auslösende Ursache des Leberkomas in 42% der Fälle, im Krankengut von Powell in 27% und im Krankengut von Ufer in 23% angegeben (62, 63, 74).

Bemerkenswert ist, daß unter den von uns beobachteten Leberzirrhotikern zum Zeitpunkt des Komas nur 33,7% einen Ikterus aufwiesen. Bei diesen Patienten handelt es sich um Kranke mit fortgeschrittener dekompensierter Leberzirrhose infolge Leberzellinsuffizienz. Diese Patienten gehörten alle der Gruppe mit Leberkoma Stadium II bis III an.

Daraus resultiert, daß bei etwa 2/3 der von uns beobachteten Zirrhose-Patienten unmittelbar vor Eintritt des Leberkomas eine hinsichtlich der Ausscheidungsfunktion normale Leberfunktion vorlag.

Die Häufigkeit nachgewiesener Varizen (95,3%) und von Aszites (50,6%) weist darauf hin, daß in unserem

Krankengut die Bedeutung der portalen Hypertension als auslösender Faktor des Komats bei Leberzirrhose bei weitem überwiegt. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Mitteilungen anderer Autoren, die zur Zeit des Leberkomas in 67% bis 71% einen Ikterus vorfanden (62, 81), Prytz sogar in 90% (63).

Die Autopsie unserer im Leberkoma verstorbenen Patienten zeigt, daß in 20,2% der Fälle ein akuter entzündlicher dystrophischer Schub auf dem Boden der Leberzirrhose vorlag. In 39,3% der im Koma verstorbenen Patienten wurde eine komplizierende Blutung gefunden (Tab. 5). Da klinisch bei 60% unserer Leberzirrhotiker das Koma infolge Blutung ausgelöst wurde, konnten demnach in 20% der Fälle Blutung und Koma therapeutisch beherrscht werden.

In über 1/3 unserer im Coma hepaticum verstorbenen Patienten (37,5%) wurden als zusätzlich komplizierende Faktoren Herzinsuffizienz, Sepsis und pulmonale Insuffizienz besonders infolge Pneumonie gefunden (Tab. 5). Bei 8 Patienten wurde vom Pathologen als auslösende Ursache des Komats eine vorangegangene Operation angesehen, das waren 14,3% aller seziierten Patienten, die im hepatischen Koma verstorben waren. Von den 77 Patienten unseres Krankengutes mit Leberausfallskoma verstarben insgesamt 17 Patienten (22,1%) zwischen 2 und 18 Tagen nach vorausgegangener Operation. Bei 9 weiteren verstorbenen Patienten waren Shunt-Operationen vorausgegangen, wobei die maximale Überlebenszeit nach der Operation 42 Monate betrug (Tab. 4).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß zwar bei 60% der im Leberkoma verstorbenen Patienten keine Blutung das Koma auslöste, wohl aber andere komplizierende Faktoren eine Rolle spielten. Im Marburger Krankengut wurden in 43,4% andere das Coma hepaticum komplizierende Ursachen gefunden (74), im Krankengut von Powell in 51,% und von Prytz in 44% (62, 63).

Die pathologisch-anatomische Analyse unserer im Leberkoma verstorbenen Patienten zeigt im übrigen, daß mit der Komatiefe (Stadium I bis III) auch die Häufigkeit komplizierender Todesursachen zunimmt (Tab. 7). Vorausgegangene Operationen und Sepsis wurden bei den im Koma Stadium I verstorbenen Patienten nicht beobachtet, Operationen und Sepsis komplizierten dagegen bei 28,1% der Patienten im Koma Stadium III den letalen Verlauf der Erkrankung. Im Stadium II war eine Blutung in 26,9% der Fälle, im Stadium III in 30,2% der Fälle komplizierende Todesursache. Es ergibt sich daraus, daß bei Patienten, die im Präcoma hepaticum (I und II) versterben, in der Mehrzahl der Fälle eine Blutung und weniger eine Leberzellinsuffizienz auslösende Todesursache ist.

Die Gegenüberstellung der klinischen Befunde der Leberzirrhotiker, die während des Beobachtungszeitraumes die Lebererkrankung überlebten und derjenigen, die im Leberkoma verstarben, zeigt die große prognostische Bedeutung von Ikterus, Aszites und Symptomen portaler Hypertension (Tab. 9 und 10).

Ikterus wurde bei den lebenden Patienten mit Zirrhose in 17,4%, dagegen bei den verstorbenen Patienten in 33,3% (Verhältnis 1 : 1,9) beobachtet. Aszites wurde in 15,9% bzw. in 58,1% (Verhältnis 1 : 3,7) beobachtet.

Symptome portaler Hypertension traten in 59,7% der Patienten mit Leberzirrhose ohne Koma bzw. in 79,5% bei den Patienten mit Leberkoma auf (Verhältnis 1 : 1,3). Prytz und Mitarbeiter (63) fanden bei 86% der verstorbenen Leberzirrhotiker einen Aszites, dagegen bei nur 51% der lebenden Patienten (1 : 1,7).

Der Vergleich der Laborwerte bei den Leberzirrhosen unterschiedlicher Ätiologie mit und ohne Koma (Tab. 11 bis 13) zeigt signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) in der Zahl der roten Blutkörperchen, im Ausmaß der Aktivitäten von SGOT und der Cholinesterase, in der Konzentration der Serumproteine und des Serumbilirubins.

Die Patienten im Leberkoma auf dem Boden einer alkoholischen Leberzirrhose hatten im Gegensatz zu den Patienten ohne Koma im Blut signifikant niedrigere Erythrozyten-Konzentrationen, höhere Transaminasen- und niedrigere Cholinesterase-Aktivitäten, niedrigere Konzentrationen an Gesamteiweiß, Albumin und Prothrombin sowie höhere gamma-Globulin-Konzentrationen.

Diese Befunde entsprechen den Angaben einer Studie in den USA, in welcher der Krankheitsverlauf von 283 Patienten mit Alkoholzirrhose untersucht wurde (62).

Die Patienten im Leberkoma einer hepatitischen Zirrhose hatten im Gegensatz zu den Patienten ohne Koma lediglich signifikant niedrigere Albumin- und Prothrombin-Konzentrationen im Serum sowie einen signifikant höheren Bilirubin- und Kreatininspiegel.

Die Patienten mit Koma auf dem Boden einer kryptogenen Zirrhose hatten signifikant niedrigere Erythrozyten-Konzentrationen und Cholinesterase-Aktivitäten sowie höhere Serumbilirubin-Werte als die Patienten der gleichen Gruppe ohne Leberkoma.

Beim Vergleich der Blutparameter aller Patienten mit Leberkoma von der Ätiologie ergibt sich lediglich für das Albumin ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$):

Bei den hepatitischen Zirrhosen und bei den alkoholisch bedingten Zirrhosen mit Koma ist die Albumin-Konzentration signifikant niedriger als bei den kryptogenen Zirrhosen (38,6 : 40,2 : 47,1 rel%). Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind nicht signifikant.

Nach dem hier vorliegenden Zahlenmaterial kommen bei der Leberzirrhose unabhängig von der Ätiologie folgenden Serumwerten prognostische Bedeutung zu: Dem Abfall der Cholinesterase-Aktivität, dem Anstieg des Bilirubins im Serum (Ikterus!) und dem Abfall des Serum-Albumins. Auf die prognostische Wertigkeit von Bilirubin- und Albumin-Konzentration im Serum weisen auch die Ergebnisse anderer Autoren hin (8, 36, 57, 63, 69, 76). Das bedeutet für die klinische Praxis, daß bei einem Patienten mit Leberzirrhose und beginnender Encephalopathie oder Auftreten eines Leberkomas die Prognose umso schlechter ist, je mehr die Bilirubin-Konzentration im Serum ansteigt und je mehr die Albumin-Konzentration und die Cholinesterase-Aktivitäten im Serum abfallen.

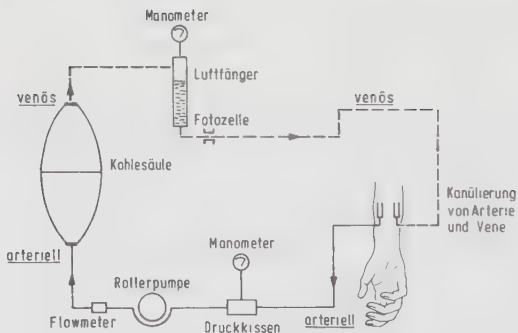
3.3 Experimentelle Untersuchung
 zur Behandlung mit Kohle-Hämoperfusion

3.3.1. Prinzip der Hämoperfusion
 und erste Erfahrungen bei exogenem Leberkoma

In einem extrakorporalen Kreislauf wird Blut des Patienten durch aktivierte Holzkohle mit einer Flußgeschwindigkeit von 100 - 200 ml/min. gepumpt (Abb. 8).

"Aktivierte" Kohle bedeutet Kohle mit großer adsorbierender Oberfläche. Grundlage der Hämoperfusion durch Kohle war die Beobachtung, daß Substanzen mit einem Molekulargewicht zwischen 200 - 2000 (sog. mittelgroße Moleküle) rascher von Aktivkohle/Zeiteinheit adsorbiert werden als Substanzen mit höherem und niedrigerem Molekulargewicht (10). Aufgrund der experimentell belegten Annahme, daß bei Auslösung des hepatischen wie urämischen Komas überwiegend mittelgroße Moleküle eine "toxische" Rolle spielen, lag es nahe, die günstige Entgiftungseigenschaft von Aktivkohle für Moleküle dieser Größe praktisch anzuwenden.

1964 berichtete Yatzidis erstmals über Kohle-Hämoperfusion bei urämischen Patienten (80). Aufgrund der rauhen Oberfläche der in einer Patrone untergebrachten Kohlepartikel traten während der Hämoperfusion schwerwiegende Komplikationen auf infolge Leukozyten- und Thrombozytenverlusten, infolge Abfalls von Gerinnungsfaktoren (Blutungen!) und Kohlemikroembolien. Erst die Mikrokapsulierung, d.h. Beschichtung der Kohlegranula mit Kunststoffen bzw. Resinen erbrachte eine verbesserte Biokompatibilität.



Extrakorporaler Kreislauf der Kohle - Hämo-perfusion

Abb. 8: Schematische Darstellung des extra-korporalen Kreislaufs bei Kohle-Hämo-perfusion

Chang setzte erstmals 1972 eine Hämoperfusion durch beschichtete Holzkohle bei 3 Patienten mit akutem Leberversagen ein, 1 Patient überlebte (9,11). Wenig später berichtete Williams über Kohle-Hämoperfusionen bei 37 Patienten mit akutem Leberversagen, es überlebten 14 Patienten (79).

Seit 1975 wird diese Form der Therapie auch in Deutschland an wenigen Kliniken zur Entgiftung bei Leberversagen eingesetzt (Übersicht in 7). Es handelte sich bei allen Patienten um ein akutes Leberversagen mit endogenem Coma hepaticum.

Der Einsatz extrakorporaler Entgiftungsverfahren bei chronisch Leberkranken mit terminalem Leberversagen (chronischer Typ des exogenen Leberkomas) ist in der Regel nicht gerechtfertigt. Allerdings gilt diese Kontraindikation nur mit Einschränkung insofern, als es an gastroenterologischen Zentren in Zukunft unter bestimmten Voraussetzungen möglich sein könnte, Hämoperfusionen als Überbrückung bis zur Transplantation einer vitalen Spenderleber einzusetzen (3,6). Vorerst bietet sich jedoch der Einsatz der Hämoperfusion nur beim akuten Typ des Leberausfallskommas an. Hierbei handelt es sich meist um Patienten mit kompensierten Leberzirrhosen, die infolge Ösophagusvarizenblutung oder infolge eines akuten nekrotischen Schubs bei Infektion oder infolge von Alkoholexzeß oder im Anschluß an eine Operation mehr oder weniger ohne Vorboten in kurzer Zeit in ein Koma nach akuter Dekompensation der Leberzirrhose fallen. In dieser besonderen Situation kann bei ausreichender hepatischer Parenchymreserve die Hämoperfusion erfolgreich sein, nämlich zur "Überbrückung eines zeitlich begrenzten Leberversagens bis zum Wiedereinsetzen einer ausreichenden Leberfunktion" (4,6). Chang behandelte erstmals 1972 eine Frau mit Leber-

zirrhose und Coma hepaticum infolge akuten nekrotischen Schubs mit wiederholten Kohle-Hämoperfusionen (9). Nach vorübergehender Besserung starb die Patientin 3 Wochen später im irreversiblen Leberkoma. Bartels und Mitarbeiter setzten die Kohle-Hämoperfusionen ebenfalls bei Leberzirrhotikern mit akutem Koma ein und berichteten erstmals 1976 auf der Arbeitstagung über Hämoperfusion in Erlangen darüber (15). Von 6 Patienten überlebten 2 den akuten Schub (3). Über weitere Erfahrungen konnte in der Folgezeit berichtet werden (4,6). Gelfand und Mitarbeiter (USA) berichteten ebenfalls über Erfahrungen mit der Kohle-Hämoperfusion bei komatösen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (in 16), von 4 Patienten überlebte 1 Patient das exogene Coma hepaticum.

3.3.2. Fragestellung

Der klinische Einsatz der Hämoperfusion bei Patienten im Leberkoma hatte gezeigt, daß zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist, die in Tab. 14 zusammengestellt sind (in Anlehnung an 3, 5). Der Verlust physiologischer Bestandteile kann zum Teil durch Substitution während und nach der Hämoperfusion ausgeglichen werden. Wenig bekannt ist bisher über den Entzug von Medikamenten während der Hämoperfusionsbehandlung. Es sollte daher in einem in-vitro-Versuch und in-vivo der Entzug von Digoxin und Vitamin B₁₂ durch Kohle-Hämoperfusion überprüft werden.

Digoxin deshalb, weil es vielfach zur Basistherapie von Intensivpatienten mit Leberkoma gehört. Ein stärkerer Entzug während mehrstündiger oder wiederholter Hämoperfusion könnte einer optimalen Digoxinsättigung entgegenwirken.

Verlust von Blutzellen

Thrombopenie

Hämolyse

Verlust physiologischer Bestandteile

Hormone- Aldosteron

Cortisol

Insulin

Noradrenalin

STH

Trijodthyronin

Thyroxin

Aminosäuren

Cholesterin, Neutralfett

Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff

Kalium, Magnesium, Kalzium

Vitamine

Immunglobuline

Entzug von Medikamenten

Antibiotika, Vitamine, Digitalis u. a.

Tab. 14: Nebenwirkungen der Hämoperfusion, soweit
bekannt (in Anlehnung an 3,5)

Ein Vitamin B 12-Mangel-Syndrom ist normalerweise bei intakter Magenschleimhautfunktion und ausreichender Vitamin B 12-Zufuhr nicht zu befürchten. Bei hepatischen Erkrankungen wird aber die Speicherefunktion der Leber für Vitamin B 12 gestört, außerdem konnte bei Leberkranken eine verminderte enterale Absorption nachgewiesen werden (69). Bei schweren chronischen Lebererkrankungen ist daher mit Vitamin B 12-Mangel zu rechnen. Hinzu kommt, daß das Serum Vitamin-B 12 bei Lebererkrankungen zum Teil an ein abnormes Trägerprotein gebunden wird, welches die biochemischen Funktionen des Vitamins hemmen soll (30). Da außerdem die Vitamin B 12-Bindung an Gewebeglobuline geringer ist als im Verhältnis zur Serumglobulinbindung (53), kann theoretisch durch wiederholte Hämo-perfusionen bei seit Jahren an Leberzirrhose erkrankten Patienten mit akutem Leberversagen ein Cyanocobalamin-Mangel verstärkt werden. Voraussetzung hierzu wäre eine ausgeprägte Elimination im Verlaufe wiederholter Kohle-Hämo-perfusionen.

- 3.3.3. Material und Versuchsanordnung
Kohlekartusche der englischen Fa. Smith & Nephew Ltd. Gilston Park Harlow/Essex, welche 300 g mit Polyacrylhydrogel (2%) beschichtete Holzkohle-Granula (hergestellt aus Kokosnußschalen) und 300 ml physiologische Kochsalzlösung enthält.
PVC-Schlauchsystem (200ml) mit 3-Rollen-Pumpe und Blutflußanzeigegerät (Fa. Fresenius, Bad Homburg).

Digoxin der Fa. Boehringer/Mannheim (Lanicor^R, 1 ml
= 0,25 mg Reinglykosid aus Digitalis lanata).

Vitamin B 12 der Fa. Merck/Darmstadt (Cytobion^R, 1 ml
= 1000 mcg Cyanocobalamin).

Humanplasma-Proteinlösung 4% (Fa. Hyland) in physiol.
Kochsalzlösung. Zusammensetzung zu 90 rel.%
Albumin, der Rest alpha- und beta-Globuline zu gleichen
Teilen.

Frischblut in 500 ml-Blutkonservenflasche mit ACD-
Adenin-Guanosin-Stabilisator.

3.3.3.1. In vitro-Untersuchungen

500 ml Kochsalz 0,9% bzw. 500ml Humanplasma-
Proteinlösung 4% bzw. 500 ml Frischblut wurden mit
der zu untersuchenden Substanz (0,125 mg Digitalis
lanata bzw. 250 mcg Cyanocobalamin) 15 Minuten lang
gut durchmischt, die Proteinlösung und das Frisch-
blut wurden noch 30 Minuten lang bei 37°C inkubiert,
anschließend im Rezirkulationssystem (300 ml
Kartusche, 200 ml PVC-Schlauch) mit Hilfe der 3-
Rollen-Pumpe 60 Minuten bis 240 Minuten lang bei
Zimmertemperatur durch die polymerbeschichtete Holzkohle
perfundiert. Es wurde eine Flußgeschwindigkeit von 200
ml/min. benutzt, welche für mittelgroße Moleküle
eine hohe Clearance bei guter Biokompatibilität
haben soll (3, 10).

Die Probeentnahmen erfolgten unmittelbar vor Versuchs-
beginn, dann nach 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten
und 240 Minuten Rezirkulation jeweils hinter der
Kohlepatrone. Es wurden je 20 ml Flüssigkeitsvolumina

mit dazugehörigem Schlauchanteil aus dem Kreislauf entfernt, wobei jeweils über 2 - 5 Minuten keine Rezirkulation stattfand.

3.3.3.2. In vivo-Untersuchungen

Während 7 Hämoperfusionen bei 6 Patienten im Leberausfallskoma wurden unmittelbar vor Beginn der Behandlung und jeweils nach 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten und 240 Minuten Hämoperfusion je 20 ml Blut zur Analyse entnommen. Die Patienten waren digitalisiert (Digoxin). Die letzte intravenöse Digoxingabe lag mindestens 2 Stunden vor Beginn der Hämoperfusion zurück, durchschnittlich 3,7 Stunden. Vitamin B₁₂ war bei den Patienten nicht appliziert worden. Bei 3 Patienten wurden nach 30 Minuten und 120 Minuten nach Beendigung der Hämoperfusion Blutproben zur Cyanocobalamin-Bestimmung entnommen. Zur Blutentnahme hinter der Kohlepatrone wurde die extrakorporale Zirkulation kurzfristig unterbrochen.

3.3.3.3. Laboruntersuchungen

Digoxin: Radioimmunologische Serumdirektbestimmung mit Digoxin-spezifischen Antikörpern der Fa. Boehringer Mannheim, Variabilitätskoeffizient VK = 5% bei einer Konzentration von 3 ng/ml.

Cyanocobalamin: Sog. Radioisotopen-Bedienungsmethode nach Lau (43), VK = 6% bei einer Konzentration von 1240 pg/ml.

Die Analysen wurden mit Unterstützung durch Frau Dr.rer.nat.Schellberger durchgeführt. Die statistischen Berechnungen erfolgten nach dem t-Test für Paardifferenzen.

3.3.4. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 9 - 15 zusammengestellt. Die Abbildungen zeigen die Kochsalz- bzw. Plasma- bzw. Blutspiegelkurven von Digoxin und Cyanocobalamin während 60 bis maximal 240 Minuten langer rezirkulierender Kohle-Perfusion.

Nach 30 Minuten rezirkulierender Kochsalz-Kohle-perfusion (Abb. 9) lag die Digoxinkonzentration unter 10%, nach 60 Minuten unter 1% unter Ausgangskonzentration.

Die Digoxin-Konzentration während rezirkulierender Vollblut-Kohleperfusion (Abb.10) betrug nach 30 Minuten 13%, nach 60 Minuten unter 1% der Ausgangskonzentration.

Der Digoxin-Konzentrationsabfall während rezirkulierender Kohleperfusion von 240 Minuten lang im Brutschrank bei 37°C inkubierter Plasmaproteinlösung (Abb.11) war ebenfalls ausgeprägt: Nach 30 Minuten waren rund 52% der Ausgangskonzentration, nach 60 Minuten 27% erreicht.

Die Blutspiegelkurven von Digoxin (Abb. 12) während der vierstündigen Hämoperfusion (n = 7) zeigten ebenfalls einen signifikanten Konzentrationsabfall ($p < 0,01$) auf maximal 30,9% und minimal auf 92,5% der Ausgangskonzentration, im Mittel $65,1 \pm 22,2 \% (\bar{x} \pm s)$.

Die Vitamin B 12-Konzentration (Abb. 13) fiel während 120 Minuten langer Perfusion von inkubierter Plasmaproteinlösung nach 60 Minuten unter 20%, nach 120 Minuten unter 10% der Ausgangskonzentration ab, nach 240 Minuten betrug die Cyanocobalamin-Konzentration nur noch rund 2%.

Die Cyanocobalamin-Konzentration fiel nach 60 Minuten rezirkulierender Vollblut-Kohleperfusion (Abb. 14) auf rund 43%, nach 120 Minuten auf 6% der Ausgangskonzentration ab.

Die Vitamin B 12-Plasmaspiegel (Abb. 15) zeigten bei drei Patienten einen Konzentrationsabfall um mehr als 30% nach 240 Minuten Hämoperfusion: Durchschnittlich $58,9 \pm 13,8$ ($\bar{x} \pm s$). Bei zwei Patienten stieg nach Beendigung der Hämoperfusion in den folgenden 2 Stunden die Vitamin B 12-Konzentration wieder gering an, von 43% auf rund 74% bzw. von 51% auf 118% bezogen auf die Ausgangsspiegel vor Beginn der Hämoperfusion. Bei dem 3. Patienten blieb die Vitamin B 12-Konzentration während der nächsten 2 Stunden nach Beendigung der Hämoperfusion unverändert.

3.3.5. Diskussion

Die Ergebnisse der in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zeigen eine rasche Bindung von Serum-Digoxin an die Aktivkohle: Aus Humanplasma innerhalb von 4 Stunden 73%, bei digitalisierten Patienten durchschnittlich 35% des zirkulierenden Digoxins. Röckel und Mitarbeiter fanden sogar eine Adsorption von Aktivkohle im rezirkulierenden System von 90% in vitro (64). Auf der 3. Tagung über Hämoperfusion in Bonn 1977 wurden experimentelle Ergebnisse mitgeteilt, welche Digoxin-Clearance-Werte zwischen 40 ml/min. und 90 ml/min. aufwiesen (in 16). Diese Clearance-

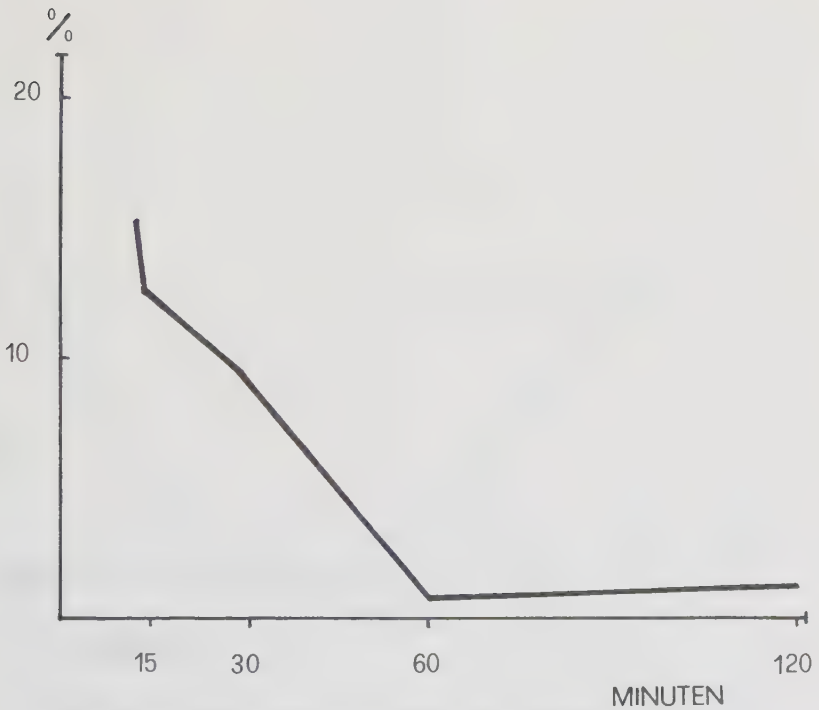


Abb. 9: Konzentrationsabfall von Digoxin während 120 Minuten langer Perfusion von 0,9% NaCl-Lösung durch 300g beschichtete Holzkohle. Konzentration vor Perfusionsbeginn = 100%.

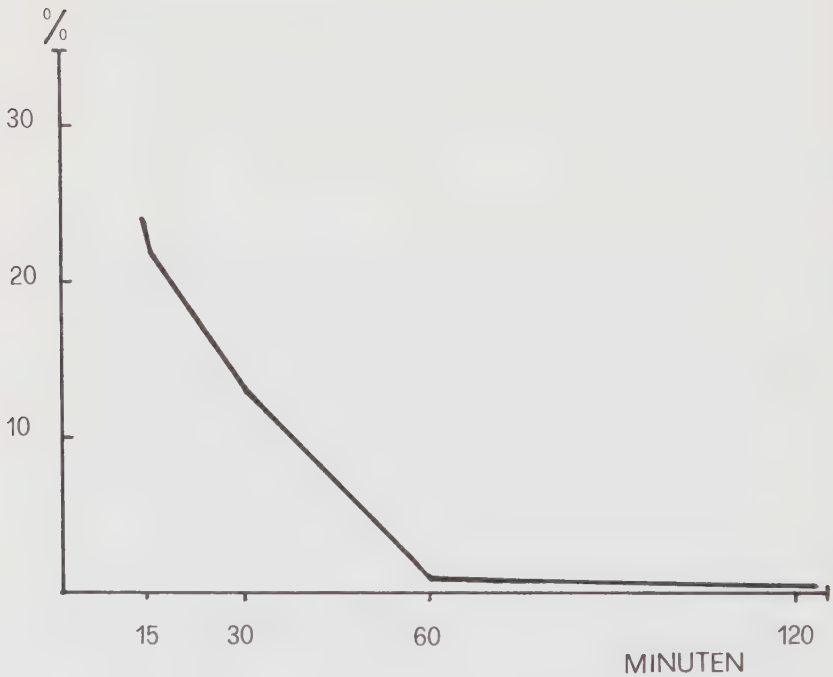


Abb. 10: Konzentrationsabfall von Digoxin während 120 Minuten langer Perfusion von Humanblut durch 300g beschichtete Holzkohle. Konzentration vor Perfusionsbeginn = 100%.

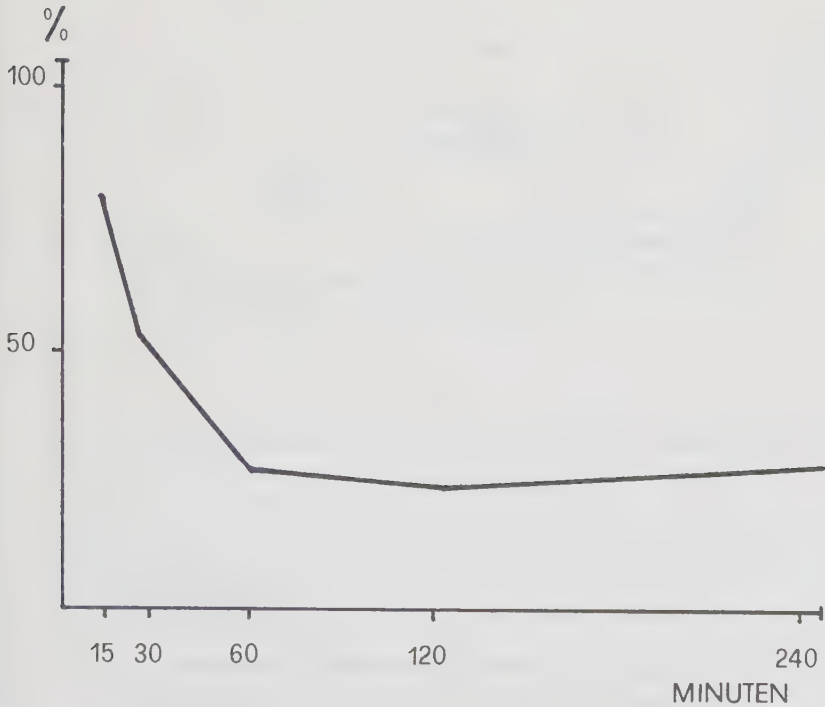


Abb.11: Konzentrationsabfall von Digoxin während 240 Minuten langer Perfusion von inkubierter Plasmaproteinlösung (37°C) durch 300g beschichtete Holzkohle. Konzentration vor Perfusionsbeginn = 100%.

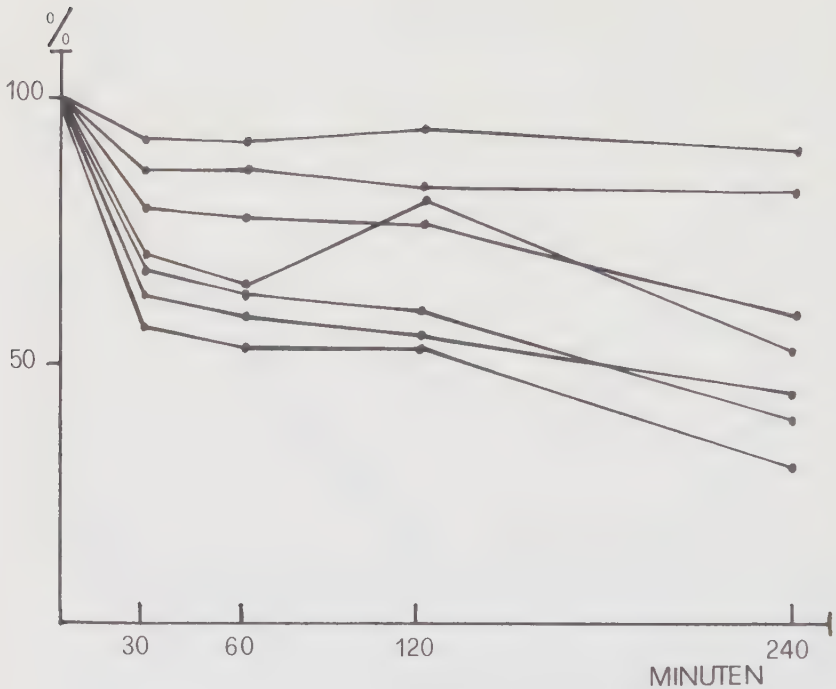


Abb. 12: Konzentrationsabfall von Digoxin während 240 Minuten langer Hämoperfusion (n=7) durch 300g beschichtete Holzkohle. Konzentration vor Beginn der Hämoperfusion = 100%.

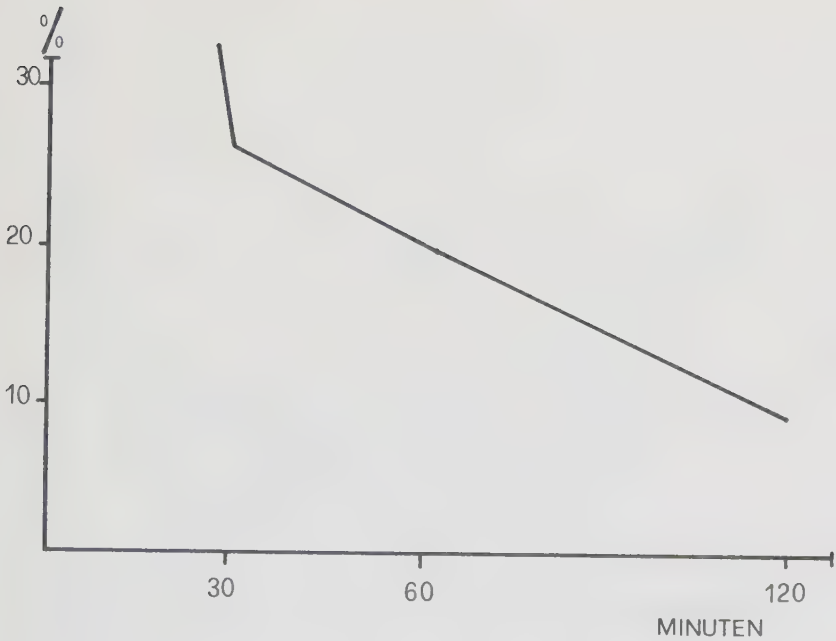


Abb. 13: Konzentrationsabfall von Cyanocobalamin während 120 Minuten langer Perfusion von inkubierter Plasmaproteinlösung (37°C) durch 300g beschichtete Holzkohle. Konzentration vor Perfusionsbeginn = 100%.

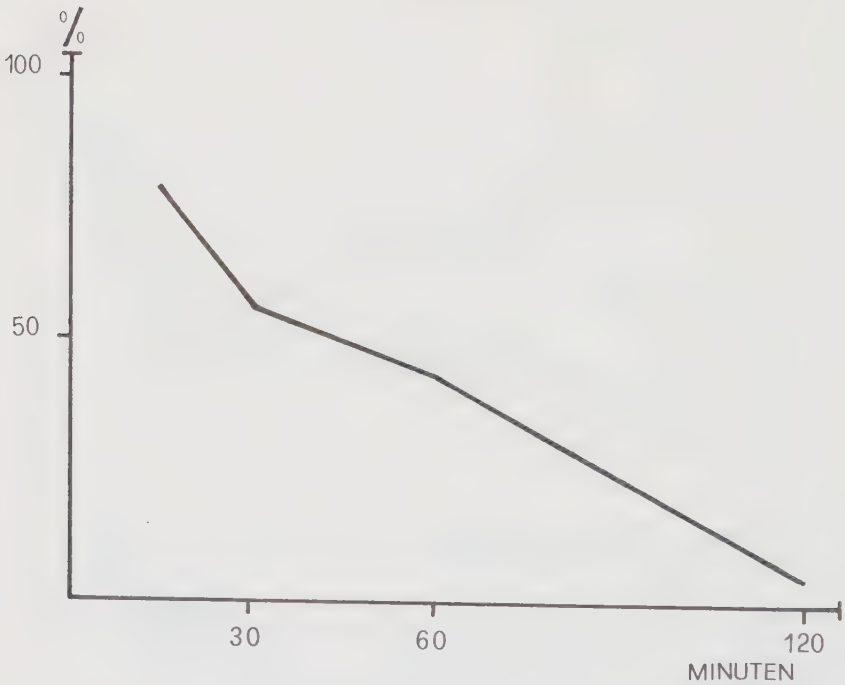


Abb. 14: Konzentrationsabfall von Cyanocobalamin
während 120 Minuten langer Perfusion von
Humanblut durch 300g beschichtete Holzkohle.
Konzentration vor Perfusionsbeginn = 100%.

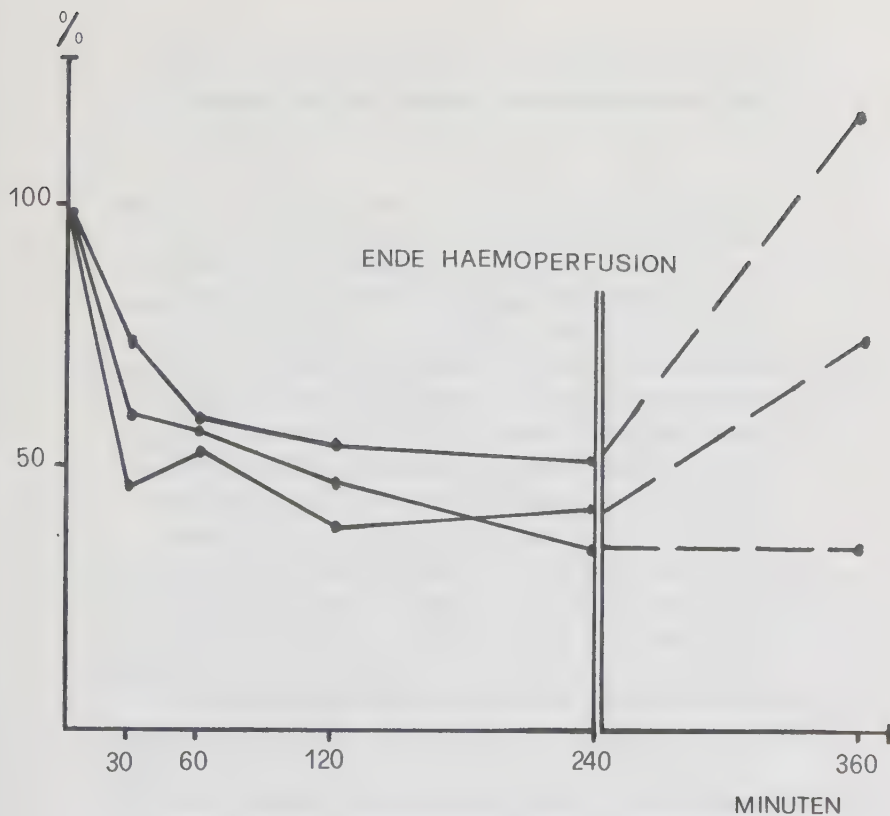


Abb. 15: Konzentrationsabfall von Cyanocobalamin während 240 Minuten langer Hämoperfusion (n=3) durch 300g beschichtete Holzkohle. Konzentration vor Beginn der Hämoperfusion = 100%.

Werte entsprechen der renalen Digoxin-Clearance gut funktionierender Nieren, welche zwischen 70 und 120 ml/min liegt (41).

Der Wirkungsverlust von Digoxin wird von der Ausscheidungsgeschwindigkeit bestimmt (60). Die Ausscheidung beträgt normalerweise 30%/24Std. Obgleich durch die Kohlehämoperfusion die Eliminationsrate für Digoxin zusätzlich zur natürlichen Ausscheidung gesteigert werden kann -wie die Ergebnisse zeigen, besonders während der ersten 2 Stunden Hämoperfusion- ist zu bedenken, daß von einer insgesamt aufgenommenen Glykosid-Dosis nur etwa 1% im Intravasalraum verteilt sind. Trotz der guten Eliminationseigenschaft der Kohle-Hämoperfusion aus dem Blutkompartiment ist die Gesamtmenge des entzogenen Digoxins (Größenordnung im Serum 10^{-9} g/ml!) aufgrund der Verteilungsverhältnisse (gleichmäßige Anreicherung in allen Geweben) gering und wird während einer 4 bis 6 Stunden langen Hämoperfusion therapeutisch nicht ins Gewicht fallen. Gilfrich und Mitarbeiter errechneten für eine 4-Stunden-Kohle-Hämoperfusion (Flußgeschwindigkeit 200ml/min) einen Entzug von 4,5 bis 5% der applizierten Digoxin-Dosis (in 16).

Dennoch ist die Erkenntnis der guten Eliminationsleistung der Kohle-Hämoperfusion für Digoxin (normalerweise Albuminbindung etwa 35%) von praktischer Bedeutung bei der Behandlung der Patienten im Leberausfallskoma. Es sollte kein Digoxin unmittelbar vor Beginn oder während der Hämoperfusion appliziert werden. In diesem Fall würde sicherlich ein erheblicher Teil von der Kohle aus dem Blut eliminiert,

da normalerweise der 50%-Abfall der Digoxin-Blutspiegelkurve im Rahmen der Gewebsverteilung und beginnenden Ausscheidung immerhin nahezu 60 Minuten benötigt (41).

Beim Patienten mit Leberausfallskoma besteht durchwegs ein Albuminmangel, so daß ein größerer Digoxin-Anteil als gewöhnlich nicht an Eiweiß gebunden und damit leichter eliminierbar zirkuliert. Das vom Arzt errechnete Dosierungsschema zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Wirkspiegels würde besonders bei wiederholten Hämooperationen jeweils zum Zeitpunkt einer Digoxin-Injektion den therapeutischen Erfordernissen nicht mehr entsprechen.

Es sollte demnach bei Durchführung einer Hämooperation einmal die Digitalis-Sättigung (Vollwirkdosis) erreicht sein, zum anderen eine Kohle-Hämooperation frühestens 2 Stunden nach der letzten Digoxin-Injektion begonnen werden. Nach dieser Zeit sind etwa 70% der intravenösen Dosis umverteilt.

Da ein Leberausfallskoma vielfach mit einer Niereninsuffizienz vergesellschaftet ist (69), kann im Falle einer Digitalisierung eine unbeabsichtigte Kumulation eintreten. Hier würden wiederholte Hämooperationen in kürzeren Zeitabständen zusätzlich einer Digitalis-Überdosierung entgegenwirken können (in 16).

Die in vitro-Untersuchungen zeigen für das mittelmolekulare Vitamin B 12 (Molekulargewicht 1355,42) eine ausgezeichnete Eliminationsfähigkeit der Aktivkohle. Zu beachten ist allerdings, daß im Rezirkulationsversuch mit Humanblut (Menge und Zusammensetzung der Eiweißfraktionen regelrecht) offen-

bar die Eiweißbindung des Cyanocobalamins zum Tragen kam: Im Gegensatz zur Plasmaproteinlösung mit Abfall der Vitamin B 12-Konzentration auf 19,8% nach 60 Minuten Hämoperfusion lag diese beim Blut (ohne Inkubation) nach gleicher Zeit bei 43% der Ausgangskonzentration.

Obgleich normalerweise nur 1 - 10% des zirkulierenden Vitamin B 12 frei oder locker an Eiweiß (Globulinfraktion) gebunden sind (30), wurde dennoch bei den 3 untersuchten Patienten ein Abfall der Cyanocobalamin-Konzentration auf durchschnittlich rund 60% der Ausgangskonzentration nach 4 Stunden Hämoperfusion erreicht.

Dieser unerwartet starke Abfall der Vitamin B 12-Plasmakonzentration findet seine Erklärung am ehesten darin, daß ein höherer Anteil des zirkulierenden Vitamin B 12 aufgrund mangelnder Trägerproteine (Gesamteiweiß bei dem Patienten unter 5g/100ml!) als "freie", nicht eiweißgebundene Fraktion vorlag. Auch ist eine nur lockere Bindung des Cyanocobalamins an abnorme Trägerproteine zu diskutieren.

Obgleich bei akuten und chronischen Lebererkrankungen die Speicherfunktion der Leber gestört ist und daher der Vitamin B 12-Plasmaspiegel höher als normal gefunden werden soll (36, 69), lag er bei den von uns beobachteten Patienten mit Werten zwischen 119 und 130 pg/ml im subnormalen Bereich (normal 200 - 900 pg/ml nach Herbert, 30). Es kann bei diesen Patienten ein Vitamin B 12-Mangel postuliert werden.

In solchen Fällen mit Vitamin B 12-Mangel können wiederholte Hämooperationen in kurzen Zeitabständen das Vitamin B 12-Defizit verstärken, worauf diese Ergebnisse hinweisen. Ein nachteiliger Einfluß auf die Parenchymregeneration des schwergeschädigten Lebergewebes und auf die vielfach vorhandene Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberleiden (69) ist denkbar.

Die Zufuhr von Vitamin B 12 zur Substitution bei Leberausfallskoma erscheint unter diesem Aspekt besonders im Zusammenhang mit wiederholten Kohle-Hämooperationen gerechtfertigt.

4. Zusammenfassung

Im Erlanger Krankengut (1971 bis 1975) verstarben von 363 Patienten mit Leberzirrhose 121 Patienten (33,3%). 77 Patienten mit Leberzirrhose fielen in ein Coma hepaticum, davon verstarben im Beobachtungszeitraum 76,6%. Es muß also wenigstens in 20% der Patienten mit Leberzirrhose innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung mit dem Auftreten eines Leberausfallskomas gerechnet werden.

Es erkrankten zwei- bis dreimal mehr Männer an Leberzirrhose als Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Leberzirrhose betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 53 bis 54 Jahre. Die Patienten mit Leberkoma waren zum Zeitpunkt der 1. Koma-Episode durchschnittlich 2 Jahre jünger. Die Leberzirrhose ohne Encephalopathie wird demnach später erkannt und hat eine bessere Prognose.

Die alkoholisch-bedingte Leberzirrhose wurde im Mittel 10 Jahre früher diagnostiziert als andere Zirrhoseformen. Da bei Männern die alkoholische Zirrhose überwog, wurde bei Frauen die Leberzirrhose später diagnostiziert.

Im Erlanger Krankengut war bei der Hälfte aller Männer mit Leberzirrhose Alkohol als ätiologischer Faktor nachzuweisen. Bei Frauen überwogen die hepatitische (37%) und die biliäre (9%) Zirrhoseform. Bei den Patientinnen unseres Krankengutes wurde Alkohol als Ursache der Leberzirrhose in nur 20% der Fälle beobachtet.

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten mit Leberzirrhose betrug im eigenen Krankengut rund 67%. Aufgeschlüsselt nach der Ätiologie der Zirrhosen war im Erlanger Krankengut die Prognose der hepatitischen Zirrhose schlechter als die der alkoholischen Zirrhose. Es starben 1,5mal mehr Patienten an der Hepatitis-Zirrhose als an der Alkohol-Zirrhose. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Literaturangaben.

Von größerer Bedeutung für die Prognose war das Ausmaß der portalen Hypertension und der Leberzellinsuffizienz. Im eigenen Krankengut war bei der Hälfte der verstorbenen Patienten unmittelbare Todesursache das Koma selbst und in einem Viertel der Patienten ein hämorrhagischer Schock. Diese Relation stimmt mit Literaturangaben überein.

Etwa 50% der Patienten im Leberkoma verstarben während der 1. und 25% während der 2. Episode. Weniger als 10% überlebten die 3. Koma-Episode.

In nur 1/3 der Patienten mit Leberzirrhose bestand zum Zeitpunkt des Koma-Beginns ein Ikterus. In 2/3 der Fälle lag vor Beginn der hepatischen Enzephalopathie bzw. des Komas keine schwerwiegende Leberzellinsuffizienz vor. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Literaturangaben, wo bei mehr als der Hälfte der Patienten zu Beginn des Leberkomas ein Ikterus vorlag.

In der Mehrzahl der Fälle überwog im eigenen Krankengut die portale Hypertension als auslösender Faktor des Leberkomas. In 95% waren Ösophagus- oder Fundusvarizen, in 51% Aszites nachweisbar. In 60% wurde das Leberkoma infolge akuter Blutung ausgelöst, in 20% war ein akuter entzündlicher dystrophischer Schub nachweisbar. In

weiteren 20% blieb die auslösende Ursache des Leberkomas unbekannt.

Ein Fünftel aller Fälle mit akuter Blutung und Leberkoma (20%) konnte therapeutisch beherrscht werden. 40% der im Koma verstorbenen Leberzirrhotiker wiesen eine komplizierende Blutung auf. Bei 38% der im Koma verstorbenen Patienten wurden als komplizierende Faktoren Herzinsuffizienz, Sepsis und Pneumonie nachgewiesen. Die Häufigkeit komplizierender Todesursachen nahm mit der Koma-Tiefe zu. Im Leberkoma Stadium II überwogen Blutungen, im Stadium III überwogen Blutungen, Herzinsuffizienz, Sepsis und Pneumonie. Bei 14% der im Koma verstorbenen Patienten war eine Operation als auslösende Ursache vorausgegangen. Diese Zahlen stimmen mit ähnlichen Literaturangaben überein.

Klinisch hatten Ikterus, Aszites und die Symptome portaler Hypertension große prognostische Aussagekraft. Je ausgeprägter diese Befunde waren, umso größer war für den Leberzirrhotiker die Wahrscheinlichkeit, im Koma zu versterben.

Unter den Laborwerten kam den Serum-Konzentrationen von Bilirubin und Albumin die größte prognostische Aussagekraft zu. Die Serumspiegel waren bei den Leberzirrhotikern mit tödlich verlaufendem Koma signifikant verändert gegenüber den Patienten ohne hepatische Enzephalopathie und Koma.

Wie die Angaben in der Literatur und unsere Ergebnisse zeigen, ist eine Senkung der Letalität bzw. eine Besserung der Prognose des Leberausfallskomas in der Mehrzahl der Fälle nur durch Fortschritte in der Be-

handlung der akuten Blutung bei Leberzirrhose zu erwarten. Die Indikation zum Einsatz von extrakorporalen Entgiftungsmethoden wie die Hämo-perfusion dürfte aufgrund der Analyse unseres Krankenguts in maximal 20% aller Patienten mit Leberausfallskoma zu stellen sein. Die bisherigen Erfahrungen und Ergebnisse zeigen, daß es infolge Hämo-perfusion möglich ist, einen akut aufgetretenen komatösen Zustand eines Leberzirrhotikers zu durchbrechen, besonders wenn das Koma nicht durch eine Blutung hervorgerufen wurde. Die Methode der Hämo-perfusion ist nicht geeignet, die Prognose quoad vitam wesentlich zu beeinflussen, solange andere das Leben des Zirrhotikers limitierende Faktoren wie Blutung, Sepsis, Lungen- und Herzinsuffizienz das Leberkoma komplizieren.

Der klinische Einsatz der Hämo-perfusion bei Patienten im Leberkoma hat gezeigt, daß infolge des Entzugs von physiologischen Bestandteilen gefährliche Nebenwirkungen auftreten können, die für den Behandlungserfolg von Bedeutung sind.

Eigene in vitro- und in vivo-Untersuchungen demonstrieren den Entzug von Medikamenten während der Hämo-perfusion anhand des Beispiels von Digoxin und Vitamin B 12. Die möglichen Folgen des Entzugs von Medikamenten bei wiederholter Koma-Behandlung mit Hämo-perfusion in kurzen Abständen werden diskutiert. Aufgrund der experimentellen Ergebnisse werden Empfehlungen zur Digitalis- und Vitamin-Applikation während der Zeit intermittierender Hämo-perfusionen von Patienten mit Leberausfallskoma gegeben.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albano, O., A. Francavilla: Intracellular potassium concentration during amonia-intoxication.
Gastroenterol. 61(1971) 893-897
2. Bartels, O.: Das hepatische Koma, Diagnostik und Therapie.
Intensivbehandlung 2 (1976) 71-76
3. Bartels, O., B. Neidhardt, M. Neidhardt, H. Schellberger, W. Issel, A. Waldherr, L. Demling:
Untersuchungen und Erfahrungen mit der Kohle-Hämoperfusion bei Leberkoma.
In: L. Demling, O. Bartels (Ed.): Entgiftung mit Hämoperfusion. Bindernagel-Verlag, Friedberg 1977, S. 119-131.
4. Bartels, O., J.F. Riemann, H. Groitl:
Coma hepaticum bei Leberzirrhose, Prophylaxe und Therapie
Fortschr. Med. 95 (1977) 1845 - 1850
5. Bartels, O., M. Grumeth, W. Issel, A. Waldherr, M. Neidhardt: Hormonal and metabolic changes during charcoal hemoperfusion. 2nd World Congress on Intensive Care, Paris 1977. Intens. Care. Med. 3(1977)197
6. Bartels, O., M. Grumeth, A. Waldherr, H. Flügel, O. Junge: Kohle-Hämoperfusion bei Leberzirrhose?
In: H.J. Dengler, K.U. Klehr, G. Seyffart (Ed.): Möglichkeiten und Grenzen der Hämoperfusion.
Wetzlar-Druck, Dr. E. Fresenius 1978, S. 173-178
7. Bartels, O. : Hemoperfusion through activated carbon-adsorbents in liver failure and hepatic coma.
Acta Hepato-Gastroenterol. 25(1978) 324-329

8. Breen, K.J., S. Schenker: Hepatic coma: Present concepts of pathogenesis and therapy.
In: H. Popper, F. Schaffner (Ed.): Progress in liver disease. Grune and Stratton Inc., New York, 4 (1972) 301-332
9. Chang, T.M.S.: Hemoperfusion over microencapsulated absorbent in an patient with hepatic coma.
Lancet 1972, 1371
10. Chang, T.M.S., M. Migchelsen: Characterization of possible "toxic" metabolites in uraemia and hepatic coma based on the clearance spectrum for larger molecules by the ACAC microcapsule artificial kidney.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. 19 (1973) 314
11. Chang, T.M.S.: Experience with the treatment of acute liver failure patients by hemoperfusion over biocompatible microencapsulated (coated) charcoal. In R.Williams, I.M. Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support.
Pitman, Tonbridge 1975
12. Chen, S., V. Mahadevan, L. Zieve: Volatile fatty acids in the breath of patients with cirrhosis of the liver.
J. Lap. Clin.Med. 75 (1970) 622-627
13. Cohen, R.A., I.J. Kopin, C.R. Creveling, J.M. Musacchio, J.E.Fischer, J.R.Crout, J.R.Gill: False neurochemical Transmitters.
Ann.In.Med. 65(1966) 347-362
14. Demling, L.: Pathologie und Klinik der portalen Hypertension einschließlich der Indikation zur Shunt-Operation.
In: L. Wannagat: Leber und Milz. Thieme, Stuttgart 1967

15. Demling, L., O. Bartels (Ed.): Entgiftung mit Hämoperfusion.
Bindernagel-Verlag, Friedberg 1977
16. Dengler, H.J., H.U. Klehr, G. Seyffart (Ed.):
Möglichkeiten und Grenzen der Hämoperfusion.
Wetzlar-Druck Dr. E. Fresenius 1978
17. Documenta Geigy, Wiss. Tab. 1960, S. 435 ff.
18. Epple, A., H.A. Kühn, H. Liehr: Ätiologie, Komplikationen
und Prognose der Leberzirrhose.
Med.Welt 27 (1976) 727- 738
19. Fernstrom, J.D., R.J. Wurtmann: Brain serotonin content:
Physiological regulation by plasma neutral amino-acids.
Science 178 (1972) 414-416
20. Fischer, B., R. Kappes, E. Holm, B. Kurtz, J. Haselberger:
Einflüsse freier Serumphenole auf das Gehirn der Katze.
Elektrophysiologische Versuche mit p-Hydroxyphenyllessig-
säure. In: E. Holm (Ed.): Ammoniak und hepatische
Encephalopathie. Biochemie, Elektrophysiologie, Toxikologie.
Fischer, Stuttgart, 1975, 166-168
21. Fischer, J.E., J.R. Baldessarini: False neurotransmitters
and hepatic failure.
Lancet II (1971) 75-60
22. Fischer, J.E., N. Yoshimura, M.G. Cummings, R.M. Abel,
F. Deindorfer: Plasma aminoacids in patients with hepatic
encephalopathie.
Ann.J.Surg. 127 (1974) 41-47
23. Fischer, M.W. Erhardt, P. Krueger, G. Maurer, M. Stock,
L. Stötter: Neue Behandlungsmöglichkeiten des terminalen
Leberkomas. Med. Klin. 69 (1974) 975

24. Gerok,W.: Untersuchungen zum Aminosäurestoffwechsel bei Lebererkrankungen.
Verh.Dtsch.Ges. Inn.Med. 68 (1972) 523-527
25. Gerok.W.:Biochemische Vorgänge bei der Entstehung einer Hyperammoniämie. In: K.Lang, R. Frey, M.Halmagyl (Ed.): Infusionstherapie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966, 94-102
26. Gerok.W.: Aminosäurenstoffwechsel bei Leberinsuffizienz.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. (1969) 33-45
27. Gerok.W., P. Bornhäuser: Störungen des Stoffwechsels einzelner Aminosäuren bei Hepatitis und Leberzirrhose.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 72 (1966) 692 - 697
28. Hartmann, F., W. Ruhe: Untersuchungen über das Phenol-säurenmuster bei Leberkranken .
Dtsch.Arch.Klin.Med. 208 (1962) 298-322
29. Heird, W.C., J.F. Nicholson, J.M. Griscoll, J.M.Schullinger, R.W. Winters: Hyperamonaemia resulting from intravenous alimentation using a mixture of synthetic L-aminoacids.
Ped. 81 (1972) 162 - 165
30. Herbert, V., N. Daurber, S.H. Ingbar: Vitamin B 12-binding protein in human serum.
Clin.Res. 12 (1964) 223
31. Holm, E. (Ed.): Ammoniak und hepatische Encephalopathie.
Biochemie, Elektrophysiologie, Toxikologie.
Fischer, Stuttgart 1975

32. Iber, F.L., H. Rosen, S.M. Levenson, T.C. Chalmers:
The plasmaaminoacids in patients with liver failure.
J.Lap. Clin.Med. 50 (1957) 417-425
33. Knauff, H.G.: Der Aminosäurestoffwechsel bei den
Encephalopathien.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 72 (1977) 165-184
34. Knauff, H.G., D. Seybold, B.Miller: Die freien Plasma-
amino-säuren bei Leberzirrhose und Hepatitis.
Klin.Wschr. 42 (1964) 326-332
35. Knoutt, P.J., G. Curzon: Free tryptophan in plasma and
brain tryptophan metabolism.
Nature 239 (1972) 452-453
36. Körtge, P.: Coma hepaticum.
Internist 11 (1969) 411
37. Krebs, H.A.: Biochemische Grundlagen der Leberinsuffizienz
mit besonderer Berücksichtigung der Hyperammoniämie.
In: G.Müting, R. Fischer (Ed.): Aktuelle Probleme der
Pathogenese und Therapie der Leberinsuffizienz.
Banaschewski, München-Gräfelfing 1973, 7 - 11
38. Krebs, H.A., K. Henseleit: Untersuchungen über die Harn-
stoffbildung im Tierkörper.
Z.Physiol.Chem. 210 (1932) 33-66
39. Kühn, H.A.: Konservative Therapie der Komplikationen bei
Leberzirrhose. In: L. Wannagat (Ed.): Chronische Hepatitis
- Zirrhosen. Thieme Stuttgart 1974
40. Kurtz, R.C., P. Sherlock, S.J.Winawer, D. Kinne, J.G.
Fortner: Levodopa: A study of its efficacy in the management
of hepatic coma.
Gastroenterol. 64 (1973) 758

41. Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Pharmakologie, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart, 1971
42. Lam, K.Ch., A.R. Tall, G.B. Goldstein, S.P. Mistilis: Role of a false neurotransmitter, Octopamine, in the pathogenesis of hepatic and renal encephalopathie. Scand.J.Gastroenterol. 8 (1973) 466-472
43. Lau, K.S., C. Gottlieb, L.R. Wassermann, V. Herbert: Measurement of serum vitamin B 12-level using radioisotope dilution and coated charcoal. Blood 26 (1965) 202
44. Leonhardt, H.: Pathogenese und Therapie des exogenen Leberkomas. Fortschr.Med. 91(1973) 35
45. Lesch, P.: Toxische Metaboliten bei Leberzirrhose. Z. Gastroenterol. (1972), 24-25
46. Lunzer, M., I.M. James, S. Sherlock: Treatment of chronic hepatic encephalopathie with levodopa. Digestion 8 (1973) Nr. 120 (Abstrakt)
47. Marliss, E.B., T.T. Aoki, C.J.Toews, P.K. Feling, J.J. Connon, J. Kyner, W.E.Huckabee, G.F. Cahill: Aminoacid-metabolism in lactic acidosis. Amer.J.Med. 52 (1972) 474-481
48. Martini, G.A.: Das Leberkoma. Acta Hepatol. 4 (1956) 252-267
49. Martini, G.A.: Klinische Aspekte der Leberinsuffizienz. Verh.Dtsch.Ges. Inn.Med. 75 (1969) 18-25

50. Mattson, W., V. Job, M.S.Sloan, W.W.Coon, J.G. Turcotte, C.H.G. Child: Brain aminoacids in acute hepatic coma.
Surg. Forum 19 (1968) 331-332
51. Mattson, W.J., V.Job, M.Sloan, W.W. Coon, J.G. Turcotte, C.H.G. Child: Alternations of individual free aminoacids in brain during acute hepatic coma.
Surg. Gynecol. Obstet. 130 (1970) 263-266
52. McDermott, W.V.: Metabolism and toxicity of Amonia.
New.Engl.J.Med.257 (1957) 1076-1081
53. Mollin, R. Brit.Med.J. 2 (1953) 640
Zit. aus Documenta Geigy, Wiss. Tab., 6. Aufl. 1960
54. Müting, D.: Leberinsuffizienz.
Diagnostik 5 (1972) 57-61
55. Müting, D., W. Kraus, U. Stumpf, H. Deez, H.E. Keller:
Die klinische Bedeutung der freien Phenole bei Leber-
krankheiten.
Med.Welt 22 (1971) 368-372
56. Müting, D.: Pathogenese und Therapie der portalen Encephalo-
pathie.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971) 1403
57. Müting, D.: Leberinsuffizienz, Diagnose und Therapie.
Dtsch.Ärztebl. 73 (1976) 2297
58. Müting, D., V. Wortmann: Über den Aminosäurehaushalt bei
Leberkrankheiten.
Dtschmed.Wschr. 81 (1956) 1853-1856

59. Ogihara, K., T. Mozal, S. Hirai: Tryptophan as cause of hepatic coma.
New. Engl.J.Med. 275 (1966) 1255-1256
60. Paumgartner, G.: Die Serumkonzentration von Digitalisglykosiden als therapeutische Richtlinie.
Schweiz.med.Wschr. 106 (1976) 909-911
61. Pfleiderer, T.: Das Leberkoma, Klinik und Biochemie
Dtschmed.J. 19 (1968) 381-391
62. Powell, W.J., G. Klatskin: Duration of survival in patients with lainnec's cirrhosis.
Am.J.Med. 44 (1968) 406-419
63. Prytz, H., K. Sloth.: Hepatic coma in cirrhosis of the liver.
Scand.J.Gastroent. 8 (1973) 229-233
64. Röckel, A., G. Schmid, P. Rupp, J. Kult, H. Hennemann, H. Heidland: Hämoperfusion mit Aktivkohle und Ionenaustauscher bei Phalloidin-vergifteten Ratten.
Dtschmed.Wschr. 11 (1976) 418
65. Rudmann, D., J.T. Galambos, R.P.Smith, A.A. Salam, W.D. Warren: Comparison of the effect of various aminoacids upon the blood amonia concentration of patients with liver disease.
Amer.J.Clin.Nutr. 26 (1973) 916-925
66. Ruge, W.: Stoffwechselstörung und Encephalopathie. Untersuchungen über phenolische Verbindungen bei Bewußseinsstörungen in der Folge von Lebererkrankungen.
Med.Welt 23 (1972) 149-153

67. Sande van M., Y. Mardens, K. Adriaenssens, A. Lowenthal:
The free aminoacids in human cerebrospinal fluid.
J. Neurochem. 17 (1970) 125-135
68. Schenker, S., K.J. Breen, A.M. Hoyumpa: Hepatic
encephalopathie .
Current Status Gastroenterol. 66 (1974) 121-151
69. Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system.
Blackwell scientific Publications, Oxford, London,
Edinburgh, Melbourne 1975
70. Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Meldungen über Todesur-
sachen der Gestorbenen und erkennbare Fehlbildungen bei
Geborenen. Band 18, Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart-Berlin-
Köln-Mainz-Limburg 1974
71. Stohmeyer, J., G.A.Martini: Basistherapie der Leberinsuffi-
zienz einschließlich Antibiotika und Diuretika.
In: G.Müting, R. Fischer (Ed.): Aktuelle Probleme der
Pathogenese und Therapie der Leberinsuffizienz.
Banaschewski, München-Gräfelfing 1973
72. Thaler: Zur Ätiologie der Leberzirrhosen.
Therapiewoche 26 (1976) 607
73. Tyce, G.M., E.V. Flock, C.A. Owen, G.H.C.Stobie, C.David:
5-Hydroxyindole metabolism in the brain after hepatektomie.
Biochem.Pharmakol 16 (1967) 979-992
74. Ufer, Ch., W. Dölle, G.A. Martini: Überlebensdauer und
Prognose bei Kranken mit Leberkoma.
Internist 7 (1966) 43-47
75. Vergara, F., F.Plum, T.E.Duffy: Alpha-Ketoglutaramat
Increased concentrations in the cerebro-spinal fluid in

hepatic coma.

Science 183 (1974) 81-83

76. Wannagat, L.: Der prophylaktische Shunt. In: L. Wannagat (Ed.): Chronische Hepatitis - Zirrhosen. Thieme, Stuttgart 1974
77. Ware, A.J., A.N.D. Agostin, B. Combes: Cerebral edema: A major complication of massive hepatic necrosis. Gastroenterol. 61 (1971) 877-884
78. Warren, K.S., S. Schenker: Hypoxia and Amonia toxicity. Amer. J.Physiol. 199 (1960) 1105 - 1108
79. Williams, R., Murray-Lyon (Ed.): Artificial liver support. Pitman medical Publishing Company Ltd., London and Tonbridge 1975
80. Yatzidis, H.: A convenient hemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication. Its use as an effective artificial kidney. Proc.Europ.Dial.Transplant.Ass. 1 (1964) 83
81. Zieve, L: Pathogenesis of hepatic coma. Arch.Int.Med.118 (1966) 211-223
82. Zieve, L., W.M.Doizaki, F.J.Zieve: Synergism between mercaptans and amonia or fatty acids in the production of coma: A possible role for mercaptans in the pathogenesis of hepatic coma. J.Lap.Clin.Med.83 (1974) 16-28
83. Zieve, L.: Metabolic abnormalities in hepatic coma and potential toxins to be removed. In: R. Williams, I.M. Murray - Jon (Ed.): Artificial liver Support. Pitman, London-Tonbridge 1975

Lebenslauf

Margret Neidhardt, geb. am 24.8.1952 in Gunzenhausen als erstes Kind von vier der Eheleute Erich Neidhardt, Drogist, und Frau Elfriede, geb. Vorbrugg. Volksschule von 1959-1963 in Gunzenhausen, anschließend Besuch des Simon-Marius-Gymnasiums meiner Heimatstadt, wo ich 1972 im Abitur ablegte. Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im Wintersemester 1972. Die Ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im Sommersemester 1974, die Erste Ärztliche Prüfung im darauffolgenden Sommersemester und die Zweite Ärztliche Prüfung im Sommersemester 1977. Im November 1978 beendete ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Abschluß des Ärztlichen Staatsexamens.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN - Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197